

Der Einfluß des tubuloglomerulären
Feedbackmechanismus
und des renalen Autoregulationsmechanismus
auf die glomeruläre Filtrationsrate
der Rattenniere

Tetsuya Kawata

Disbui. München

1987





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554617_0067

Aus dem Physiologischen Institut der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. Dr. h.c. K. Thurau

Der Einfluß des tubuloglomerulären Feedbackmechanismus
und des renalen Autoregulationsmechanismus auf die
glomeruläre Filtrationsrate der Rattenniere

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt
von
Tetsuya Kawata
aus
Fukushima / Japan

1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: 1. Priv. Doz. Dr. D.A. Häberle
2. Prof. Dr. J. Eigler

Mitberichterstatter: 1. Prof. Dr. Dr. h.c. K. Thureau
2. Prof. Dr. A. Baethmann

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 23. 07. 1987

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

	Seite
<u>Einleitung</u>	1
<u>Abkürzungen</u>	3
<u>Regulation des Gefäßwiderstandes in der Niere</u>	5
1. Der myogene Mechanismus	5
2. Der tubuloglomeruläre Feedbackmechanismus	11
<u>Arbeitshypothese</u>	17
1. Modellüberlegungen: Synthese der bisher vorgeschlagenen Theorien.	17
2. Das Autoregulationsverhalten des Systems bei "open" und "closed loop".	21
3. Die Rolle des TGF-Mechanismus bei Blutdruckschwankungen unter "closed-loop-mode-Bedingungen": Interferenz mit der myogenen Autoregulation.	22
1.) Blutdrucksteigerung	22
2.) Blutdrucksenkung	26
4. Das Verhalten des Systems bei verminderter Autoregulation.	26
<u>Überprüfung der Arbeitshypothese</u>	28
1. Übereinstimmung mit der Literatur	28
2. Experimentelle Überprüfung der Arbeitshypothese	33
<u>Methoden</u>	39
1. Versuchstiere	39
2. Präparation der Tiere	39
3. Clearance Studien	40
1.) Ca^{++} -Antagonist (Nitrendipin)	40
2.) Chronische Volumenexpansion	41

	Seite
4. Mikropunktionsversuche	42
1.) Proximal-distale Differenz der glomerulären Filtrationsrate (Δ SNGFR)	42
2.) Mikroperfusion der Henleschen Schleife	42
5. Plasmavolumen-Messung	43
6. Analysen	44
7. Daten	46
 <u>Ergebnisse</u>	 47
1. Plasmavolumenbestimmungen	47
2. Der tubuloglomeruläre Feedbackmechanismus nach Gabe des Ca^{++} -Antagonisten Nitrendipin	47
1.) Clearance-Studien	47
2.) Mikropunktionsversuche	48
a.) Proximal-distale SNGFR-Unterschiede	55
b.) Die maximale Stimulierbarkeit des TGF- Mechanismus	56
c.) Die Wasser- und NaCl-Resorption in der Henleschen Schleife	56
d.) Abschätzung des "Operating Point"	57
3. Chronische Hemmung des TGF durch NaCl-Belastung	61
1.) Clearance Studien	61
2.) Mikropunktionsversuche	61
a.) Proximal-distale SNGFR-Unterschiede	61
b.) Die Stimulierbarkeit des TGF-Mechanismus in mikroperfundierten Henleschen Schleifen	65

	Seite
<u>Diskussion</u>	70
1. Der tubuloglomeruläre Feedbackmechanismus bei Gabe von Ca^{++} -Antagonisten: Hemmung der präglomerulären Autoregulation	70
2. Das Verhalten des TGF-Systems in akut volumen- expandierten Ratten	76
3. Untersuchungen an chronisch kochsalzbelasteten Tieren	87
4. Vorhersagen aus dem Doppelregulationsmodell und deren Übereinstimmung mit experimentell erhobenen Beobachtungen	88
5. Ausblick	91
<u>Zusammenfassung</u>	94
<u>Literaturverzeichnis</u>	97
<u>Anhang</u>	107
1. Berechnung des glomerulären Kapillardruckes	107
2. Berechnung der glomerulären Filtrationsrate	108
3. Modellrechnungen	110

Einleitung

Seit den Arbeiten von Medes und Herrick (60,61) ist bekannt, daß die Niere Durchblutung und glomeruläre Filtrationsrate bei Schwankungen des systemischen Blutdruckes konstant hält, d.h., daß sie offenbar Änderungen des Blutdruckes mit einer gleichsinnigen Änderung der Strömungswiderstände beantwortet. Da nun alles Blut, das durch die Niere fließt, auch die Glomeruluskapillaren durchströmt und da ferner die glomeruläre Filtration und die renale Durchblutung ungefähr in gleicher Weise autoreguliert sind, wurde bereits frühzeitig vermutet, daß diese Widerstandsregulation im präglomerulären Abschnitt des renalen Gefäßsystems lokalisiert sei, und nicht auf die Wirkung von extrarenalen Faktoren, vasoaktiven Hormonen oder den Einflüssen des Nervensystems zurückzuführen sei.

Die vollständige Widerstandsregulation des Gefäßsystems wurde in letzter Zeit mit verschiedenen Methoden untersucht. Dabei ergab sich, daß die intrinsische Spannung-(Tension)-Kontraktions-Beziehung der den Gefäßwandtonus regulierenden glatten Muskulatur von der bekannten Kraft-Längen-Beziehung des Skelettmuskels unterschiedlich ist. Andererseits wurde der durch macula densa vermittelte Signale gesteuerte tubuloglomeruläre Rückkopplungsmechanismus (TGF) als Autoregulationsmechanismus für die Nierendurchblutung vorgeschlagen, ein Mechanismus an dem auch das Renin-Angiotensin-System beteiligt sei.



In der vorliegenden Arbeit soll nun anhand der gegenwärtig diskutierten Theorien sowie eigener Befunde ein Modell zur Autoregulation des Widerstands des Nierengefäßsystems vorgelegt werden, das im Einklang mit den bisher bekannten Ergebnissen das Funktionieren dieses intrarenalen Autoregulationsmechanismus bei verschiedenen Bedingungen (Blutdruckschwankung, Änderung des extrazellulären Volumens, Nephron- bzw. Ureter-Obstruktion) aufzeigt. Dabei müssen eine Zahl von Annahmen und Voraussetzungen gemacht werden, die aus anderen Befunden indirekt ableitbar erscheinen.

Im Folgenden sollen zunächst die beiden Autoregulationstheorien, die "myogene" und die TGF-Theorie, referiert werden. Danach soll eine Arbeitshypothese abgeleitet und deren Übereinstimmung mit den in der Literatur publizierten Befunden überprüft werden, wobei gezeigt wird, daß die zwei anscheinend kontroversen Theorien zur Autoregulation unschwer miteinander zu vereinbaren sind. Anschließend wird über eigene Befunde berichtet, die zu einer weiteren Stützung der Modellvorstellung beitragen. Im Rahmen der "Diskussion" sollen eigene Ergebnisse mit entsprechenden Befunden in der Literatur verglichen und die Angemessenheit der Arbeitshypothese diskutiert werden.

Abkürzungen

1.) Clearance

C_X	: Clearance der Substanz X.
FE_X	: prozentuale Ausscheidungsrate der Substanz X ($C_X/GFR \times 100$).
GFR	: Glomeruläre Filtrationsrate.
P_X	: Konzentration der Substanz X im Plasma.
U_X	: Konzentration der Substanz X im Urin.
$\dot{V}$	: Harnminutenvolumen.
$\dot{V}_X$	: Ausscheidungsrate der Substanz X im Urin.

2.) Mikropunktion

EFP	: frühproximale Stromstärke.
GCP bzw. P_{GC}	: glomerulärer Kapillardruck.
P_T	: hydrostatischer Druck im proximalen Tubulus.
SNGFR	: glomeruläre Filtrationsrate eines Nephrons.
TF_X	: Konzentration der Substanz X in der Tubulusflüssigkeit.
$\dot{V}$	: Stromstärke der Tubulusflüssigkeit.
$\dot{V}_{1pr}$	: Stromstärke der Tubulusflüssigkeit im spätproximalen Tubulus.

3.) Sonstige

ABP bzw. BP : mittlerer arterieller Blutdruck.
AVE : akute Volumenexpansion.
CVE : chronische Volumenexpansion.
SD Rat : Sprague Dawley Ratte.
TGF : tubuloglomerulärer Rückkopplungsmechanismus.
RBF : Nierendurchblutung.

4.) Subskripte

dist. : im distalen Tubulus ermittelter Wert.
prox. : im proximalen Tubulus ermittelter Wert.
poly. : Polyfructosan.

Regulation des Gefäßwiderstandes in der Niere

Die glomeruläre Filtrationsrate der Säugetiernieren bleibt bei Blutdruckschwankungen zwischen 90-190 mm Hg praktisch konstant. Dies ist sowohl in vivo in Clearance- bzw. Mikropunktionsversuchen (29,34,77) als auch in isoliert perfundierten Nieren (94,105,106) beobachtet worden. Zur Erklärung dieses Phänomens wurden zwei Mechanismen vorgeschlagen, nämlich ein myogener Mechanismus und der tubuloglomeruläre Rückkopplungsmechanismus.

1.) Der myogene Mechanismus (Baylis, 1902 (4))

Nach dieser Theorie haben insbesondere Arteriolen einen "myogenen Tonus", d.h. sie verbleiben spontan in einem Zustand der Kontraktion. Wenn nun der Druck in solchen Gefäßabschnitten abfällt, soll dieser Tonus abnehmen, bzw. bei Zunahme des Druckes zunehmen. Zwischen der Spannung einer Gefäßwand und dem Durchmesser des Gefäßes besteht folgender Zusammenhang (43):

$$\frac{T_2}{T_1} = \frac{G(P_1 - P_2) + P_2}{P_1} = \frac{P_2}{P_1} \cdot \frac{r_2}{r_1} \quad (1)$$

wobei G: "closed-loop gain" Rückkopplungsverstärkung

T: Spannung der Gefäßwand

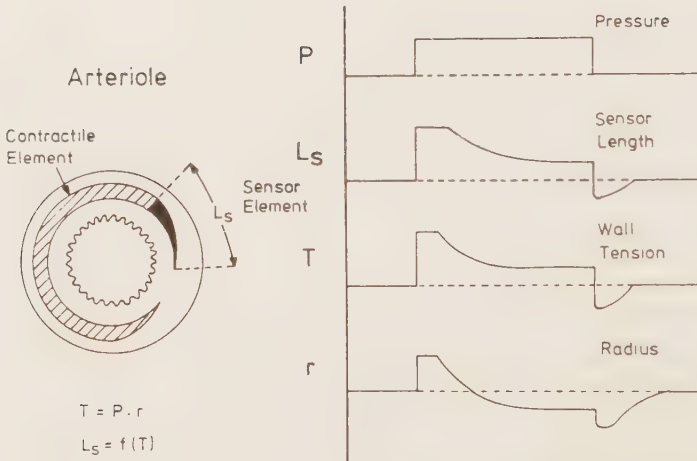
P: transmuraler Druckunterschied an der Gefäßwand

r: Radius des Gefäßes

Subskript 1: bei Kontrollbedingung (P_1)

2: bei Druckänderung (P_2)

Myogenic Model



(Johnson, P.C., Cardiovascular Physiology: 1974)

Abb.1. Reaktionen von Arteriolen-Gefäßsegmenten bei transmuralen Druckänderungen.
P = transmuraler Druckunterschied an der Gefäßwand
P = Spannung der Gefäßwand
T = Spannung der Gefäßwand
 L_s = Länge des Sensorsegments
r = Radius des Gefäßes

In der Gleichung (1) variiert das "closed-loop gain" G zwischen 0, wenn das System vollständig autoreguliert ist und 1, wenn sich Radius (r) und Druck (P) proportional und in gleicher Richtung verändern (keine Autoregulation). Die Änderung des Blutdruckes könnte durch einen Sensor, der vermutlich in der Gefäßwandschicht existiert, registriert werden, auf das die kontraktile Elemente, nämlich die glatten Muskelzellen, entgegengesetzt gerichtet reagieren, so daß die Stromstärke fast konstant bleibt (Abb. 1).

Ohne entsprechende Ergänzung beinhaltet dieses Konzept allerdings einen Widerspruch: Bei Blutdrucksenkung, wenn nämlich, wie oben dargestellt, alle Segmente der Nierengefäße gleichförmig auf Blutdruckschwankungen reagieren würden, müßte nämlich die Nierendurchblutung unter Umständen sogar zunehmen, da unter dieser Bedingung die Gefäße stark dilatieren müssen. Demgegenüber wurde beobachtet, daß sich der Blutdruck am Ende der interlobulären Arteriolen bei normalen Bedingungen nur sehr wenig verändert (11), d.h., daß der Blutdruck offensichtlich durch Widerstandsänderungen in den proximalen Segmenten der präglomerulären Arteriolen bestimmt wird. Dies steht mit einer Hypothese von Johnson (43) im Einklang, in der er vorschlug, daß sich die einzelnen Gefäßabschnitte wie autonome, hintereinandergeschaltete Widerstandsglieder (myogenic network) verhielten (Abb. 2). Wenn nun der Blutdruck vom Normwert abweiche, sollte zunächst das am proximalsten gelegene Gefäßsegment seinen Durchmesser so ändern, daß die nachgeschalteten Gefäßsegmente bereits

wieder unter normalem Druck stehen und damit die Perfusion konstant gehalten wird. Übersteigt jedoch die Druckschwankung die autoregulative Kapazität dieses initialen Segments, werden sinngemäß weitere, distal gelegene Segmente zugeschaltet bis Autoregulation erreicht ist.

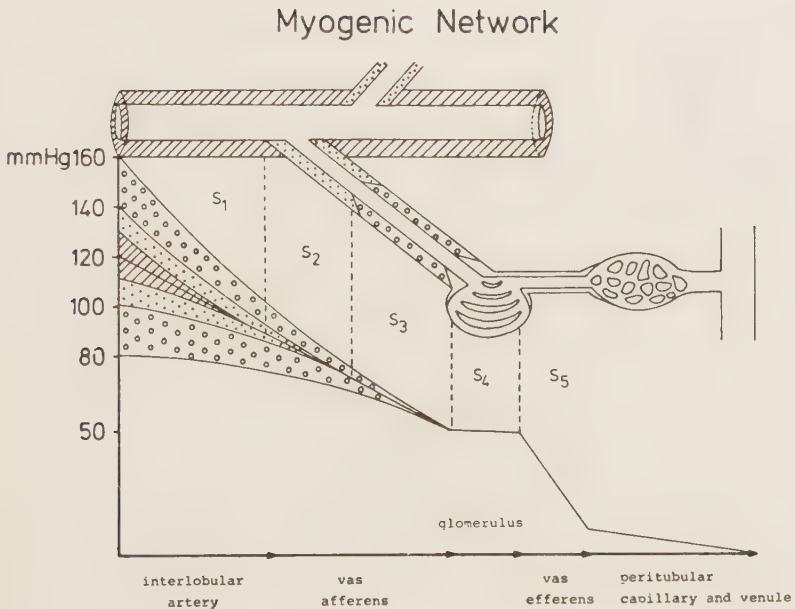
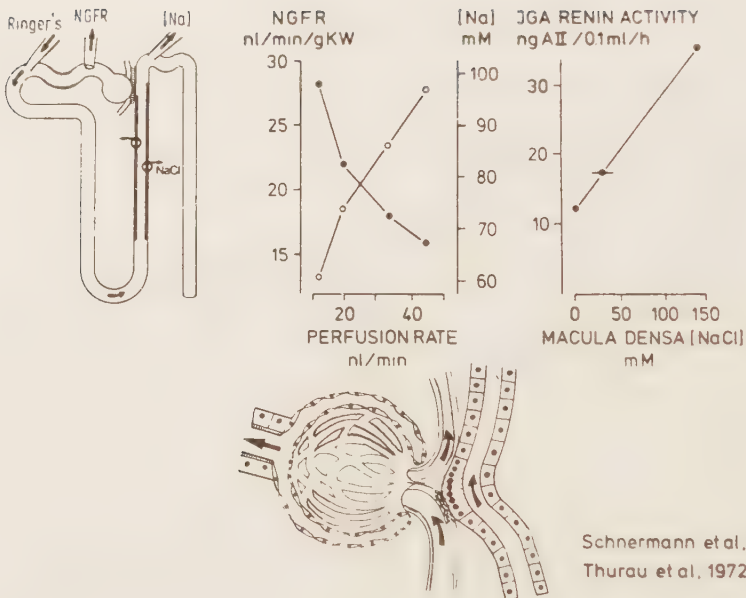


Abb.2. Übertragung von Johnsons Autoregulationsmodell (1972) auf die Niere. Die hintereinander geschalteten Gefäßsegmente kompensieren Blutdruckschwankungen. Die Linie zeigt den Blutdruckabfall entlang dem Verlauf der Gefäße. Der tubuloglomeruläre Feedback-mechanismus mit seiner Wirkung auf das vas afferens und efferens ist weggelassen.



Schnermann et al, 1970
Thurau et al, 1972

Abb.3. Zusammenhang zwischen Mikroperfusionsrate der Henleschen Schleife (Ringer-Lösung) und glomerulärer Filtrationsrate (●) bzw. fröhdistaler Natrium-Konzentration (○) (mittleres Bild oben), sowie Reningehalt in dissezierten juxtaglomerulären Apparaten (JGA) (oben rechts). Unten ist der JGA schematisiert dargestellt. (87, 107)

2.) Der tubuloglomeruläre Feedback-Mechanismus (TGF)

Dieser Mechanismus geht von der anatomischen Gegebenheit aus, wonach der fröhdistale Abschnitt eines jeden Nephrons in engem Kontakt mit dem vaskulären Pol seines eigenen Glomerulus steht, dem juxtaglomerulären Apparat (77,117,35). Auf diese Weise ist es möglich, daß Änderungen in der Zusammensetzung des Tubulusurins im Bereich des macula densa Segments registriert und durch den juxtaglomerulären Apparat in ein entsprechendes, auf die glomerulären Blutgefäße wirkendes vasomotorisches Signal transformiert werden können, und zwar so, daß eine Steigerung des NaCl-Gehaltes im macula densa Segment zu einem Abfall der SNGFR, bzw. ein Abfall dieses Gehaltes zu einer Steigerung der SNGFR führt (87) (Abb. 3).

Von Thureau und Schnerrmann (115,89) wurde dieses Phänomen in vivo mit der Mikroperfusionsmethode sehr intensiv untersucht, insbesondere die Beziehung zwischen Perfusionsrate der Henleschen Schleife und SNGFR bzw. dem stop-flow-Druck. Es wurde auch beobachtet, daß eine Erhöhung der Perfusionsrate, bzw. ein Anstieg des NaCl-Gehaltes im macula densa Segment zu einem Anstieg des Renin-Gehalts in nach der Perfusion dissezierten juxtaglomerulären Apparaten führt (107,109), weshalb Thureau vorschlug, daß dieses System für die Autoregulation der GFR verantwortlich sein könnte indem Änderungen des Blutdruckes entweder a) zu einer Änderung des

NaCl-Gehaltes im macula densa Segment führen * oder b) eine Änderung in der Signaltransformation durch den juxtaglomerulären Apparat (durch Aktivierung des Renins) verursachen oder c) die Empfindlichkeit der Gefäße (Widerstandssteuerung an der afferenten Arteriole durch Angiotensin) verursachen.

*(sei es, weil die GFR geringfügig angestiegen ist, oder weil die NaCl-Rückresorption durch das Tubulusepithel in Folge der Blutdruckschwankungen gegensinnig verändert wurde)

(complete autoregulation)

	BP (mmHg)	SGFR _{prox} (nl/min)	SGFR _{dist} (nl/min)	SFP (mmHg)	GCP (mmHg)
Knox et al (51)					
	130 ± 12	40,9 ± 2,7	41,6 ± 2,4		
S.D. rat	100 ± 3	40,5 ± 2,7	41,3 ± 3,0		
hydropenic					
Maddox et al (57)					
	116 ± 5,7	68,3 ± 15	62,7 ± 9,9		
rat	96 ± 5,7	64,8 ± 9,6	67,6 ± 13,0		
plasmaloaded, 1/2 N _x					
Liebau et al (53)					
	95 ~ 165	84,4 ± 40,3			
dog	165 ~ 215	83,9 ± 50,5			
	70 ~ 95	21,0 ± 29,6			

Tab. 1a. Zusammenstellung von Arbeiten, in denen sich die im proximalen Tubulus ermittelte glomeruläre Filtrationsrate (SGFR prox) bei experimentell erzeugten Blutdruckschwankungen nicht wesentlich ändert. Angegeben sind Mittelwerte ± SD. (Abkürzungen siehe Seite 3.)

(incomplete autoregulation)

	BP (mmHg)	SGFR _{prox} (ml/min)	SGFR _{dist} (ml/min)	SFP (mmHg)	GCP (mmHg)
Robertson et al (86)					
rat	122 ± 6,3	26,8 ± 7,1			47,0 ± 3,5
hydropenic	100 ± 0,0	24,1 ± 6,8			44,2 ± 4,7
	79 ± 3,2	18,6 ± 5,9			40,0 ± 3,8
	34,5 ± 2,2	9,0 ± 2,9			34,5 ± 2,2
rat	115 ± 6,6	40,3 ± 6,3			46,4 ± 2,7
plasmaloed	79 ± 3,3	34,0 ± 6,9			45,4 ± 2,6
	53 ± 3,0	25,6 ± 6,3			43,4 ± 2,4
Kjellskog (46)					
S.D. rat	118 ± 7,5			35,8 ± 5,0	
hydropenic	74 ± 14,4			23,1 ± 7,4	
Schnermann et al (90)					
rat	114,6 ± 4,1	40,8 ± 8,4	31,8 ± 6,3		
plasmaloed	97,5 ± 2,1	36,5 ± 9,5	31,7 ± 7,0		
	78,0 ± 1,0	31,0 ± 6,8	29,3 ± 6,5		
	56,0 ± 0,0	15,7 ± 1,5			
rat	117,5 ± 2,9	41,0 ± 6,5	34,5 ± 4,8		
hydropenic	95,2 ± 0,4	34,0 ± 4,8	31,5 ± 3,9		
	76,7 ± 0,6	27,1 ± 4,4	25,9 ± 3,6		
	57,5 ± 0,0	15,7 ± 1,5			

(incomplete autoregulation)

	BP (mmHg)	SNGFR _{prox} (nl/min)	SNGFR _{dist} (nl/min)	SFP (mmHg)	GCP (mmHg)
Ploth et al (80)					
	129 ~ 137	39,4 ± 8,7	28,0 ± 5,7		
S.D. rat hydropenic	113 ~ 120	32,9 ± 8,5	29,1 ± 6,6		
Moor (64)					
	108 ± 5	30,1 ± 7,2	31,1 ± 6,9		
S.D. rat hydropenic	138 ± 10,8	36,8 ± 9,4	31,9 ± 6,6		
Navar et al (70)					
	141 ± (3)	88 ± (7)	44 ± (5)		
dog hydropenic	101 ± (2)	66 ± (6)	47 ± (5)		

Mean ± SD (SE)

Tab. 1b. Zusammenstellung von Arbeiten, in denen sich die im proximalen Tubulus ermittelte glomeruläre Filtrationsrate (SNGFR prox) von experimentell erzeugten Blutdruckschwankungen beeinflusst wird. Angegeben sind Mittelwerte ± SD (SEM). (Abkürzungen siehe Seite 3.)

Dennoch stellt keine der beiden Theorien eine befriedigende Erklärung des Autoregulationsphänomens der glomerulären Filtrationsrate dar. Dies kann (repräsentativ für andere Beispiele) mit folgender Beobachtung belegt werden. Schaltet man den TGF-Mechanismus aus, indem man die Henlesche Schleife mit Öl verstopft, so gibt es anscheinend unbekannte Bedingungen, bei denen die glomeruläre Filtrationsrate dieses Nephrons trotz fehlendem Feedbacksignal von Blutdruckschwankungen unabhängig bleibt (vollständige Autoregulation) (Tab. 1a), während sie unter anderen Bedingungen strikt proportional mit dem Blutdruck schwankt (keine Autoregulation) (Tab. 1b). Zwischen beiden Extremen wurden praktisch alle Übergänge beobachtet, weshalb verschiedentlich vermutet wurde, die Autoregulation werde vielleicht durch beide Mechanismen bewirkt.

Arbeitshypothese

1. Modellüberlegungen: Synthese der bisher vorgeschlagenen Theorien.

Diese bisher noch nie systematisch überprüfte Vermutung impliziert, da ja einerseits präglomeruläre Widerstandsgefäße und die glomerulären Arteriolen nacheinander angeordnet sind und da andererseits zumindest auch das vas afferens (33) aber vermutlich auch das vas efferens die Fähigkeit zur myogenen Autoregulation besitzen sollte, ein Wechselspiel zwischen beiden Systemen, dessen Konsequenzen an Hand der folgenden Modellüberlegungen abgeschätzt werden sollen (Abb. 4).

Danach seien die zur myogenen Autoregulation befähigten Gefäßabschnitte in einzelne Widerstandsglieder zerlegt (R_1 - R_5), wobei R_4 den vom tubuloglomerulären Feedbackmechanismus kontrollierbaren Teil des vas afferens, R_5 den des vas efferens mit den nachgeschalteten Gefäßabschnitten darstellt. Durch die Wirkung des tubuloglomerulären Feedbackmechanismus werden diese Widerstände auf höheren als den sich spontan einstellenden Werten gehalten.

Zunächst sei abgeleitet, welche Rolle das tubuloglomeruläre Feedbacksystem im Rahmen des renalen Autoregulationsprozesses spielt. Nimmt man das tubuloglomeruläre Feedbacksignal weg (Abb. 5a), so sinkt der renale Perfusionswiderstand, so daß der renale Blutfluß zunimmt. Würden nicht gleichzeitig auch

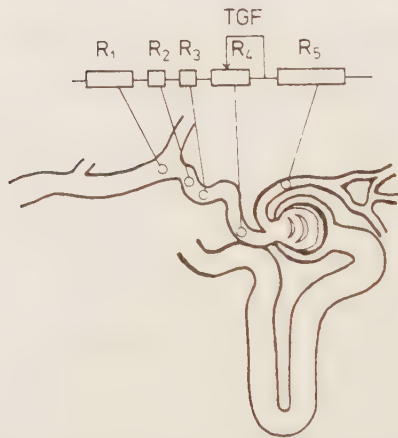
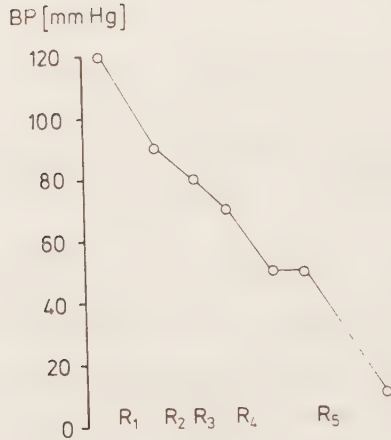


Abb.4. Autoregulationsmodell der Nierendurchblutung bei autonom regulierenden hintereinandergeschalteten Widerstandsegmenten (R₁, R₂, R₃, R₄, R₅). Der Widerstand des Segments (R₄) wird durch den tubuloglomerulären Feedbackmechanismus gesteuert. Die Druckabfälle* im oberen Teil der Abbildung entsprechen typischen Werten aus der Literatur (11, 47) bei einer normalen Nierendurchblutung von 5.5 ml/min gNG.
(* siehe Anhang.)

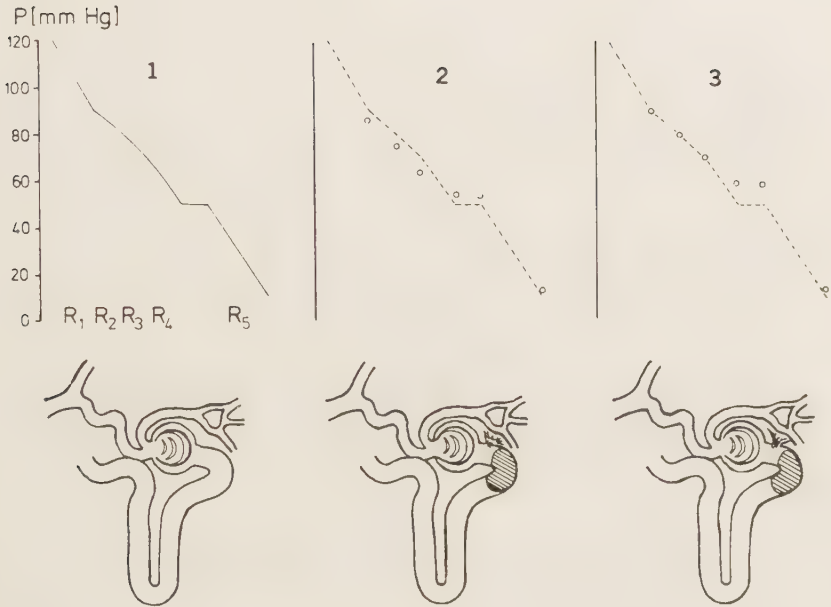


Abb.5a. Wechselspiel zwischen myogenem Autoregulationssystem und TGF-Mechanismus. 1.: Kontrollbedingung. 2.: Ausschaltung der Feedbackschleife ohne myogene Autoregulation. 3.: Myogene Autoregulationsantwort. Die gestrichelte Linie bezeichnet den Verlauf des Blutdrucks unter Kontrollbedingungen. Der Blutdruck zwischen R_4 und R_5 entspricht dem glomerulären Kapillardruck (siehe Anhang).

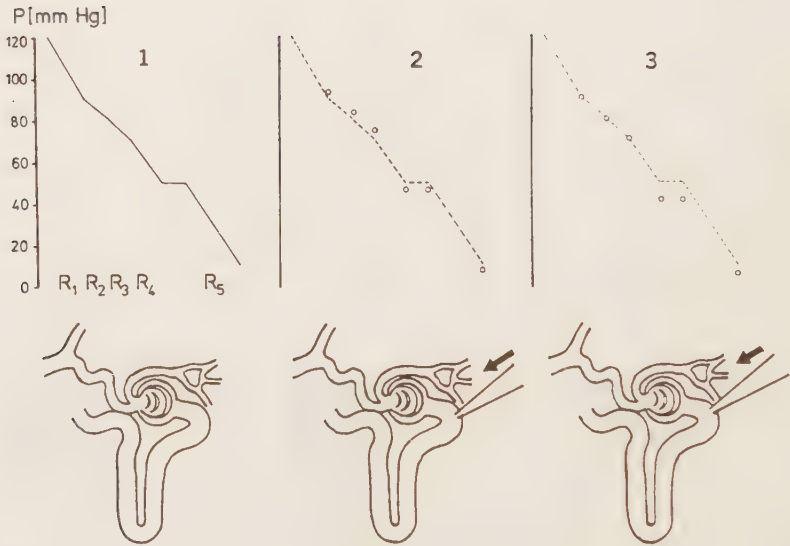


Abb.5b. Wechselspiel zwischen myogenem Autoregulationssystem und TGF-mechanismus. 1.: Kontrollbedingung. 2.: Maximale Stimulation des Feedbackmechanismus ohne myogene Autoregulation. 3.: Myogene Autoregulationsantwort. Die gestrichelte Linie bezeichnet den Verlauf des Blutdrucks unter Kontrollbedingungen. Der Druck zwischen R_4 und R_5 entspricht dem glomerulären Kapillardruck. (siehe Anhang.)

die präglomerulären Widerstände autoregulierend dilatieren, würde der glomeruläre Kapillardruck fallen.

Umgekehrtes gilt für eine maximale Stimulation des Feedbacksystems bei dem der damit verbundene Abfall des glomerulären Kapillardruckes nur auftritt, wenn gleichzeitig präglomerulär eine Konstriktion einsetzt (Abb. 5b).

Die mit dem Abfall des glomerulären Kapillardruckes verbundene autoregulatorische Dilatation des vasa efferentia könnte, um ein weiteres Abfallen zu verhindern, für die über den Feedback auslösbare Reninfreisetzung verantwortlich sein, ähnlich wie dies bei Senkung des Blutdruckes unter den Autoregulationsbereich der Fall ist (27,28,36).

2. Das Autoregulationsverhalten des Systems bei open und fixed loop.

Nach den oben beschriebenen Zusammenhängen geht eine Niere in eine Dilatation über, wenn die Wirkung des TGF-Mechanismus blockiert wird. Geht man davon aus, daß die Kapazität der Widerstandsgefäße zu dilatieren begrenzt ist, dann sollte das bei ausgeschalteter Feedback-Schleife (Perfusionsrate 0 ml/min) meßbare GFR bei Senkung des renalen Perfusionsdruckes sehr rasch der myogenen autoregulativen Kontrolle entzogen werden, während es bei Steigerung des arteriellen Blutdruckes über einen weiten Bereich konstant bleibt (Abb. 6, Kurve A). Umgekehrt sollte bei maximal aktivierter Feedbackschleife (Perfusionsrate 40 ml/min, fixed loop) die glomeruläre Filtrationsrate bei Blutdrucksenkung autoreguliert bleiben, während

sie bei Blutdruckerhöhungen eher anzusteigen beginnt als bei ausgeschalteter Feedback-Schleife (Abb. 6, Kurve B).

3. Die Rolle des TGF-Mechanismus bei Blutdruckschwankungen unter closed-loop-mode-Bedingungen: Interferenz mit der myogenen Autoregulation.

1) Blutdrucksteigerung

Aus Abb. 6 ergibt sich, daß die Konstanz des GFR primär von den Mechanismen der myogenen Autoregulation verursacht wird, die Höhe der GFR und der Nierendurchblutung aber durch die Wirkung des TGF-Mechanismus bestimmt werden, indem dieser direkt und indirekt (Rückwirkung auf die präglomerulären Abschnitte) den renalen Perfusionswiderstand bestimmt. (Die Feedbackwirkung überspielt dabei offenbar die Wirkung des transmuralen Druckes). Nun beinhaltet aber das vorliegende Modell die Annahme, auch die vom TGF-Mechanismus kontrollierten Gefäßsegmente verfügten über die Eigenschaft der myogenen Autoregulation. In jenen Fällen, in denen Blutdruckschwankungen nicht mehr präglomerulär bzw. vor dem vas afferens kompensiert werden können, sondern den auch vom TGF-Mechanismus kontrollierten Abschnitt des vas afferens erreichen, ist damit eine Interferenz zwischen beiden Mechanismen zu erwarten, die für den Fall, daß der glomeruläre Kapillardruck und die GFR noch autoreguliert bleiben (Abb. 6, Kurve C) wie folgt funktionieren könnte: 1) Der durch paracrine Prozesse des TGF-Mechanismus bestimmte Widerstand der glomerulären Arteriolen und die im Rahmen der myogenen Autoregulation erfolgenden Widerstandsschwankungen superponieren sich (Möglichkeit 1). 2) Der Einfluß des TGF-Systems schwankt mit

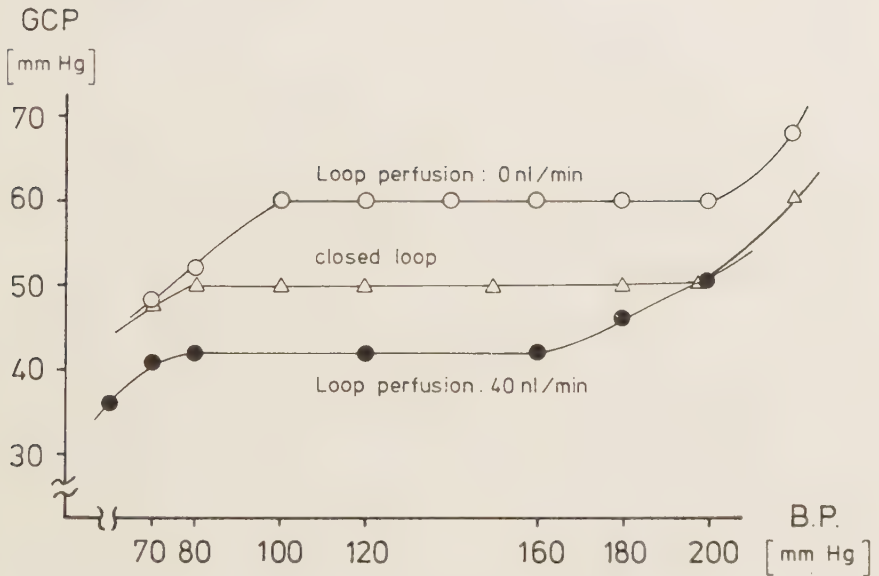


Abb. 6. Berechneter glomerulärer Kapillardruck bei Blutdruckschwankungen und tubuloglomerulärem Feedbackmechanismus.

A [○]: bei ausgeschaltetem tubuloglomerulärem Feedbackmechanismus.

B [●]: bei maximal stimuliertem tubuloglomerulärem Feedbackmechanismus.

C [△]: bei freiem Fluß (normale tubuloglomeruläre Feedbackregulation).

dem Blutdruck, indem z.B. ein konstringiertes Gefäß auf ein gegebenes Feedbacksignal weniger reagiert als ein dilatiertes und/oder das Feedbacksignal selbst wegen entsprechender Wirkungen auf die tubuläre Rückresorption mit dem Blutdruck schwankt (Möglichkeit 2).

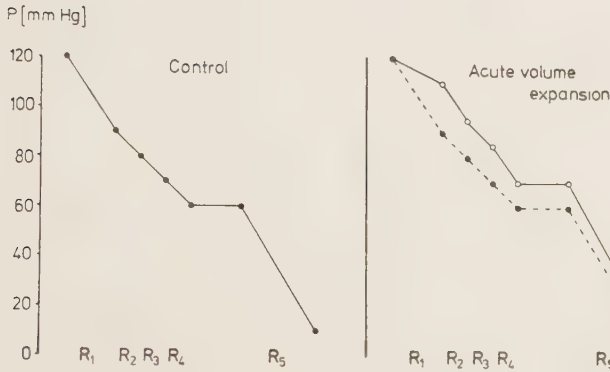
2) Blutdrucksenkung

Aus 1 ergibt sich, daß bei erniedrigtem Blutdruck das präglomeruläre Gefäßsystem dilatiert ist und daß andererseits eine Wegnahme des Feedbacksignals nur dann zu einem Anstieg des glomerulären Kapillardruckes und der GFR führen kann, wenn das präglomeruläre Gefäßsystem weiter dilatiert. Hat man durch Senkung des renalen Perfusionsdruckes die dilatatorische Kapazität dieser Gefäßabschnitte bereits ausgeschöpft, sollte die Wegnahme des Feedbacksignals nur noch zu einem geringen Anstieg von stopflow Druck, glomerulärem Kapillardruck oder GFR führen, der sog. prox.-dist.-SNGFR-Unterschied sollte also klein (90), die sog. Feedback-Kurve flach sein. Ein Anstieg sollte die Feedback-Kurve aufrichten und zwar unter relativer Konstanz der distalen SNGFR-Werte.

4. Das Verhalten des Systems bei verminderter myogener Autoregulation. (Erhöhung des interstitiellen Druckes) (Abb. 7).

Erhöhung des interstitiellen Druckes vermindert den transmuralen Druck und bewirkt nach der Theorie der myogenen Autoregulation eine Vasodilatation. Die Folge davon wäre ein Anstieg des glomerulären Kapillardruckes und der glomerulären

a) Open loop no perfusion



b) Open loop TGF max. stimulated

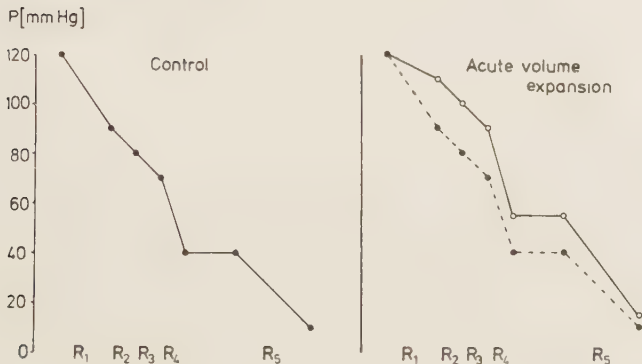


Abb.7a: Nach dem Modell berechnetes Blutdruckprofil längs der verschiedenen Segmente der Nierenwiderstandsgefäße (R_1 - R_5) unter Kontrollbedingung und akuter extrazellulärer Volumenexpansion. Der Blutdruck zwischen R_4 und R_5 entspricht dem glomerulären Kapillardruck.

a) bei ausgeschaltetem tubuloglomerulären Feedback-mechanismus.

b) bei maximal stimuliertem tubuloglomerulären Feedbackmechanismus.

Die gestrichelte Linie bezeichnet das Blutdruckprofil unter Kontrollbedingungen.

(siehe Anhang)

Filtrationsrate (trotz des angestiegenen intratubulären Druckes). Dies und die mit einem interstitiellen Druckanstieg verbundene Hemmung der fraktionellen Resorption bedingen eine Steigerung des Feedbacksignals, das durch stärkere Konstriktion des vas afferens (R_4) die präglomeruläre Vasodilatation weitgehend kompensiert. Wird dementsprechend unter diesen Bedingungen das Feedbacksignal ausgeschaltet, so sollte der glomeruläre Kapillardruck drastisch ansteigen, so daß gegenüber der Norm stark erhöhte glomeruläre Filtrationsraten auftreten (Abb. 7a). Im closed-loop-mode sollte das System immer noch in abgeschwächter Weise bei Blutdruckschwankungen GFR und RBF autoregulieren und zwar besser bei fallendem Blutdruck als bei steigendem Blutdruck.

Zusammenfassung:

Nach diesem Modell werden der renale Perfusionswiderstand und damit die Höhe der GFR und des RBF weitgehend von der Aktivität des TGF-Mechanismus bestimmt. Blutdruckschwankungen werden myogen entweder präglomerulär oder, wenn sie umfangreicher sind und den vom TGF-Mechanismus kontrollierten Teil des vas efferens erreichen, ebenfalls myogen und vielleicht auch durch eine parallele Wirkung der Blutdruckschwankungen auf das Feedbacksignal kompensiert; die Autoregulation ist also vorwiegend myogenen Ursprungs. Die vom TGF-Mechanismus über die Perfusionsrate erfolgende Einflußnahme auf die präglomerulären Strömungswiderstände böte eine Erklärung, warum das System bei einbezogenen TGF-Mechanismus eine konstante SNGFR aufrecht erhält, obwohl die bei Ausschaltung des

TGF-Systems auftretenden SNGFR-Werte außerordentlich verschieden sind (d.h. warum die prozentuale Feedbackwirkung und nicht die absolute Feedbackwirkung konstant bleibt).

Überprüfung der Arbeitshypothese:

1. Übereinstimmung mit der Literatur.

Die Vorhersagen aus diesem Modell können durch zahlreiche Beobachtungen in der Literatur gestützt werden.

An Rattennieren läßt sich in der Tat ein präglomerulärer Druckabfall nachweisen. So fand Källskog (45,47) bei Sprague Dawley Ratten in akzidentiell zur Nierenoberfläche ziehenden arteriae interlobulares Druckwerte um 85 mmHg, Werte, die auch in star vessels (zur Oberfläche ziehende vasa efferentia) gefunden wurden, wenn man deren Abflußgebiet (peritubuläre Kapillaren) mit Öl blockierte. Dabei beobachtete er auch, daß diese Werte bei Arterienblutdrucksenkung bis 80 mmHg fast konstant blieben.

Ausschaltung des TGF durch Nephron- oder Ureterobstruktion oder Erhöhung des Ureterdruckes führt in der Regel zu einer renalen Vasodilation (49,69,72). Parallel dazu steigt zunächst die GFR (indirekt gemessen) an, um dann nach einigen Stunden kontinuierlich abzufallen (1). Diese Beobachtungen sind insofern von Bedeutung, weil sie sich im wesentlichen auch an einzelnen Nephronen wiederholen lassen. Blockiert man in einem einzelnen Nephron die Henlesche Schleife, so steigt der glomeruläre Kapillardruck kurzfristig an (TGF abgeschaltet) (14), um dann, vorausgesetzt das Glomerulumfiltrat kann frei abfließen, wieder auf den vorherigen Wert abzufallen (101). Der glomeruläre Kapillardruck bleibt trotz des weggefallenen Feedbacksignals zunächst autoreguliert. Etwa 1 - 2

Stunden später beginnen dann Durchblutung und (indirekt gemessen) glomerulärer Kapillardruck ähnlich wie an Nieren mit chronischer Ureterobstruktion abzufallen (100). Offensichtlich gibt es also unabhängig vom TGF-Mechanismus ein System, das den glomerulären Perfusionswiderstand bestimmt.

Ausschaltung des Feedbacks durch Obstruktion der Henleschen Schleife führt in der Regel zu einem Anstieg des glomerulären Kapillardruckes. Erhöht man den Blutdruck drastisch über die normalen Blutdruckwerte von etwa 120 mmHg, wurde in der Tat Autoregulation des stop flow Druckes beobachtet (Gertz (30)), während Senkung des Druckes unter 110 mmHg zu einem Abfall des stop-flow Druckes führt (48). (Die Daten von Moore (64) lassen sich nicht interpretieren, da dort nur prozentuale Änderungen mitgeteilt werden, die den Nieren entnommen wurden, deren Nierenarterien erst vorkonstringiert waren und deren Perfusionsdruck anschließend durch Verminderung dieser Vasokonstriktion erhöht wurde (bis 140 mmHg)).

	ABP mmHg	GFR ml/min	RBF ml/min	SNGR _{prox} ml/min	SNGR _{dist} ml/min	SFP mmHg	P _{Cl} mmHg	P _t mmHg
Brenner et al. (12)								
Hydrop. Wistar	109 [±] 11,3							
Isoonc. Plasma	99 [±] 15,3			20,5 [±] 4,5			45,1 [±] 3,5	9,8 [±] 0,9
2,5% Bw				39,5 [±] 9,5			46,9 [±] 4,3	11,5 [±] 1,7
Ringer	105 [±] 9,1			39,5 [±] 7,1			38,3 [±] 7,4	11,1 [±] 2,0
10% Bw								
Andreucci et al. (1)								
Hydrop. SD Rat	131 [±] 4,5			27,0 [±] 9,0	34,2 [±] 2,2	*52,8		
Saline i. v.	129 [±] 5,2			34,5 [±] 12,6	37,7 [±] 3,6	*48,2		
10% Bw								
Saline inf.	115 [±] 15,0			46,0 [±] 13,1	44,4 [±] 5,2	*54,5		
0,4ml/min								
Blantz(8)								
Hydrop. Wistar				32,0 [±] 6,2			43,0 [±] 4,8	
10% Mannitol in				42,0 [±] 10,9			47,2 [±] 6,6	
Saline								
1,5% Bw								

• /gKw * calculated value

Tab. 2. Zusammenstellung renaler Funktionswerte von Ratten, deren extrazelluläres Volumen mit verschiedenen Methoden akut expandiert wurde.
(Abkürzungen siehe Seite 3.)

Ein im Prinzip ähnliches Verhalten zeigt die SNGFR. Knox und Mitarbeiter (51) beobachteten bei Steigerung des Blutdruckes (Vagotomie und Carotisokklusion) Konstanz des SNGFR auch bei ausgeschaltetem TGF-Mechanismus, während alle anderen Autoren bei Senkung des renalen Perfusionsdruckes oder bei mittels Carotisokklusion bewirkter Steigerung eines ursprünglich gesenkten Perfusionsdruckes (64) eine zur Blutdruckänderung parallele Änderung des SNGFR beobachteten (11). Blieb jedoch die Kontrolle des TGF-Mechanismus auf die glomeruläre Filtration intakt (sog. dist. SNGFR), so blieben Änderungen des renalen Perfusionsdruckes ohne Wirkung.

In allen genannten Arbeiten trat (als Konsequenz von oben beschriebenen Befunden die Bedingung auf, daß bei erniedrigtem Blutdruck der prox.-dist. SNGFR-Unterschied verschwand, obwohl das distale SNGFR immer noch besser als das proximale SNGFR autoreguliert blieb (Abb. 6). (Bei fallendem Blutdruck löste das Feedback-Signal weniger Filtratreduktion aus, sei es, weil auch das Feedbacksignal wegen einer Zunahme der fraktionellen Resorption abgenommen hat, sei es aus den oben dargestellten Gründen.) Maßnahmen, die die Wirksamkeit der myogenen Autoregulation herabsetzten wie z.B. akute Volumenexpansion oder Infusion von Mannitol, führten in der Regel zu einem drastischen Anstieg der proximalen SNGFR (7,81,86) (Tab. 2).

2. Experimentelle Überprüfung der Arbeitshypothese.

Nach dem oben diskutierten Modell bestimmt die Wirkung des TGF-Mechanismus zwar die Höhe der GFR, die Wirkung von Veränderungen der Feedbackstimulation auf das SNGFR ist aber Ausdruck eines Zusammenwirkens von Feedback-Mechanismus und myogener Autoregulation. So wäre nach dem oben diskutierten Modell der Anstieg der GFR nach Unterbrechung der Feedbackschleife Ausdruck einer myogenen Senkung des präglomerulären Perfusionswiderstandes.

a) Wenn dies richtig ist, sollten Hemmer des myogenen Autoregulationsprozesses zu einer Abschwächung dieses Filtratanstieges führen. Zu diesem Zweck scheinen Ca^{++} -Antagonisten ein brauchbares Werkzeug zu sein, da sie offenbar den unter "normalen" Bedingungen existierenden renalen Perfusionswiderstand nur wenig senken (56), andererseits aber zumindest an isoliert perfundierten Nieren die Autoregulation des renalen Blutflusses praktisch völlig aufheben (19,76). Da sie darüberhinaus die GFR kaum erhöhen, ist damit zu rechnen, daß der an sich stärker dilatierende Effekt durch eine vermehrte Inanspruchnahme des tubuloglomerulären Feedbackmechanismus aufgefangen wird.

b) Nach diesem Modell sollten Veränderungen des "set points" der myogenen Autoregulation zu Rückwirkungen auf den Funktionszustand des tubuloglomerulären Feedbackmechanismus führen. Wird der myogene Autoregulationsmechanismus in Richtung Dilatation verschoben, so sollte dies zu einer verstärkten Einbeziehung des tubuloglomerulären Feedbackme-

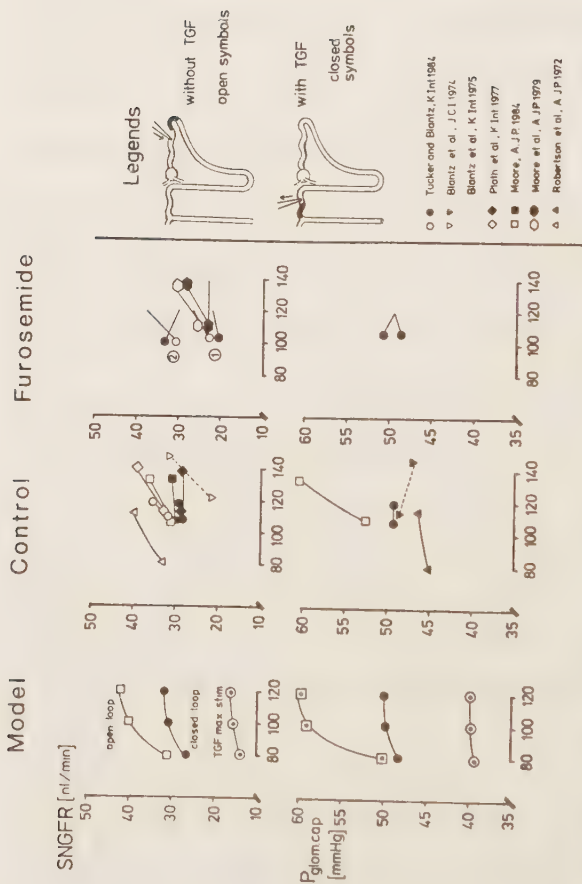


Abb 7b: Abhängigkeit der glomerulären Filtrationsrate und des glomerulären Kapillardruckes mit (geschlossene Symbole) und ohne (offene Symbole) Kontrolle des tubuloglomerulären Feedbackmechanismus von experimentellen Blutdruckschwankungen. Literaturübersicht.
aus: Häberle, D. A., Kawata T. und J. M. Davis, Interference of the tubuloglomerular feedback mechanism (TGF) with the action of diuretics. in Diuretics II. Chemistry, pharmacology and Clinical Applications (Puschett J. B. ed.) Elsevier Science Publishing Cop. New York 1986

chanismus zur Aufrechterhaltung eines "normalen" GFR und renalen Perfusionswiderstandes führen. Die prox.-dist.-SNGFR-Unterschiede sollten zunehmen, ebenso wie der vom tubuloglomerulären Feedbackmechanismus kontrollierbare Anteil der glomerulären Filtration. Ein geeigneter Weg, die Autoregulation in diesem Sinn zu beeinflussen, ist eine akute isoonkotische Expansion des Extrazellulärtraumes.

c) Umgekehrt sollte in Fällen, in denen der präglomeruläre Widerstand unter "normalen" Bedingungen erhöht ist, und dies ist typischerweise gegeben, wenn der tubuloglomeruläre Feedbackmechanismus über längere Zeit ausgeschaltet war, eine maximale Aktivierung des tubuloglomerulären Feedbacksystems die GFR auf niedrigere Werte senken als unter Normalbedingungen. Diese Frage kann an chronisch Kochsalz-belasteten Ratten untersucht werden, da, wie frühere Untersuchungen zeigten, unter diesen Bedingungen der TGF-Mechanismus durch einen in der Tubulusflüssigkeit vorhandenen Hemmstoff blockiert ist (38), die glomeruläre Filtrationsrate sowie die Nierendurchblutung unter diesen Bedingungen innerhalb der Norm bleiben (Tab. 3), der TGF-Mechanismus aber mit künstlichen Lösungen, die diesen Hemmstoff nicht beinhalten, aktivierbar bleibt.

The published data in chronically NaCl loaded rat

Without DOCA

		ABP (mmHg)	GFR (ml/min)	SGFR _{prox} (ml/min)	SGFR _{dist} (ml/min)	GCP (mmHg)
Dev et al (24)						
NaCl (drinking water)	Control		*1,22 ± 0,11	*46,6 ± 8,6	*37,4 ± 6,4	
	0,45%		*1,31 ± 0,3	*35,7 ± 9,4	*34,0 ± 8,7	
	0,9%		*1,30 ± 0,28	*38,8 ± 1,3	*37,2 ± 9,9	
NaCl (diet)	0,5mM/g		*1,17 ± 0,11	*39,2 ± 7,1	*39,2 ± 6,8	
Kaufmann et al (44)						
			(/rat)			
NaCl (diet)	0,05mM/g	120 ± 9,9	2,57 ± 0,33	32,5 ± 4,7	29,5 ± 4,1	
	0,2mM/g	113 ± 12,6	2,67 ± 0,32	29,7 ± 2,8	28,6 ± 2,6	
	1,0mM/g	119 ± 8,5	2,64 ± 0,37	32,5 ± 4,8	31,6 ± 4,2	
Schor et al (93)						
NaCl (drinking water)	Control	122 ± 6	1,30 ± 0,39	45,5 ± 16,2		54 ± 6
	0,9%	121 ± 2,8	1,23 ± 0,17	45,2 ± 13,0		47 ± 2,8
Daugharty et al (20)						
Chronic Ringer infusion	Control	115 ± 12,6	1,18 ± 0,16	37,2 ± 7,3		
		108 ± 9	1,49 ± 0,21	47,3 ± 11,4		

* /g Kw

Tab. 3a. Zusammenstellung renaler Funktionswerte von Ratten, deren extrazelluläres Volumen mit verschiedenen Methoden(ohne DOCA) chronisch expandiert wurde. (Abkürzungen siehe Seite 3.)

The published data in chronically NaCl loaded rat

With DOCA

	ABP (mmHg)	GFR (ml/min)	SGFR _{prox} (nl/min)	SGFR _{dist} (nl/min)	SFP (mmHg)
Schnermann et al (88)					
Control	110 ± 24,5	0,93 ± 0,17	36,6 ± 16,8		39,4 ± 16,6
NaCl (drinking water)	120 ± 46,8	1,33 ± 0,3	39,8 ± 22,4		39,6 ± 23,2
Sonnenberg et al (95)					
NaCl depleted		*0,75 ± 0,3	34,7 ± 9,5	31,2 ± 6,3	
Ringer (drinking water)		*0,88 ± 0,32	59,5 ± 16,5	54,9 ± 3,3	
Moorjiet al (65)					
Control	108 ± 6,6	1,01 ± 0,10	35,8 ± 1,8	33,5 ± 6,3	
NaCl (drinking water)	120 ± 19,8	1,12 ± 0,11	41,2 ± 3,3	40,2 ± 3,0	

°/g Kw
Mean ± SD (SE)

Tab.3b. Zusammenstellung renaler Funktionswerte von Ratten, deren extrazelluläres Volumen mit verschiedenen Methoden (mit DOCA) chronisch expandiert wurde. (Abkürzungen siehe Seite 3.)

Um nun diese oben diskutierten Zusammenhänge zu überprüfen, wurden unter folgenden Bedingungen Clearance- und Mikroperfusionsexperimente durchgeführt:

a. In einer ersten Gruppe von Tieren wurde die Abhängigkeit der GFR vom tubuloglomerulären Feedbackmechanismus untersucht, wenn deren renale Autoregulation durch Gabe von Ca^{++} -Antagonisten (Nitrendipin) beeinträchtigt bzw. aufgehoben wurde.

b. In zwei weiteren Gruppen von Ratten wurde das Verhalten des tubuloglomerulären Feedbackmechanismus untersucht, wenn die Empfindlichkeit dieses Mechanismus durch akute und chronische Expansion des Plasma- bzw. Extrazellulärvolumens (ECR) verändert wurde.

Das Plasmavolumen der Tiere wurde vorher bestimmt, um die Wirkung der verschiedenen experimentellen Eingriffe auf den ECR abzuschätzen. Die Versuche wurde zum Teil in Zusammenarbeit mit Dr. J.M. Davis und mit Dr. D. A. Häberle durchgeführt, weshalb sie zum Teil in der Diskussion geschildert und dort zusammen mit eigenen Befunden diskutiert werden.

Methoden

1. Versuchstiere

Normale männliche Wistar-Ratten eines Körpergewichtes zwischen 200-300 g, die mit Altromin-Standard-Diät (NaCl: 0.8 g%, K: 0.23 g%) ernährt wurden, dienten als Kontrolltiere. Bis zu Beginn der Versuche hatten die Tiere freien Zugang zum Trinkwasser und Futter. Zum Zweck einer chronischen Volumenexpansion wurden sie ein bis drei Wochen mit einer salzreichen Altromindiät (NaCl 4 g%, K 0.23 g%) gefüttert; als Trinkwasser wurde Leitungswasser gegeben.

2. Präparation der Tiere

Die Ratten wurden durch ip. Injektion einer Dosis von 100 mg/kg K.G. Inactin (Lösung 100 mg/ml) anaesthetisiert. Anschließend wurden sie auf einen elektrisch geheizten Mikropunktionstisch gebracht, der über eine rektale Thermosonde die Körpertemperatur konstant hielt (37 - 38°C). Danach wurde ein Plastiktubus in die Trachea und zwei Plastikkatheter in die rechte vena femoralis eingebunden. Die Katheter wurden zur Infusion von Lösungen und zur Injektion von Testsubstanzen benutzt. Über die rechte arteria femoralis wurde ein Katheter in die Aorta vorgeschoben, um während des Versuches Blutproben abzunehmen und um den Blutdruck der Tiere fortlaufend zu registrieren.

Nach Eröffnung der Bauchhöhle durch einen Flankenschnitt wurde die linke Niere von Fettgewebe befreit und in ein

Plexiglasschälchen eingebettet, wo sie mit Watte und Agar (4% in 0.9% NaCl-Lösung) fixiert und durch darüberströmendes körperl warmes Paraffinöl vor dem Austrocknen und Auskühlen geschützt wurde. Der Urin der linken Niere wurde über einen Uretherkatheter, der der rechten Niere über einen Blasenkathe-
theter gesammelt. Nach Abschluß der Präparation wurde eine Stoßinjektion (0.9% NaCl-Lösung, 0.5 ml) gegeben, um den Verlust an Körperflüssigkeit während der Präparation zu ersetzen. Anschließend erhielten die Tiere eine Infusion von 0.3 - 0.5 ml/Std. 100 kg KG mit 3 - 5 g% Polyfructosan in Ringerlösung (Na^{++} : 140 mM, K^{++} : 4.0 mM, Cl^- : 120 mM, HCO_3 24 mM). Vor Beginn der Versuche wurde eine Äquilibrierungs-
periode von ca. 30 min abgewartet.

3. Clearance-Studien

1.) Ca^{++} -Antagonist (Nitrendipin)

Die Sammelperioden des Urins betrugen 20 min. Nach Äqui-
librierung wurde in allen Gruppen zu Kontrollzwecken eine Clearance-Periode (C_1) gemessen. Danach wurde in der Kon-
trollgruppe das Lösungsmittel (Polyäthylenglykoll 400: PEG, 50 μl /100 g KG) bzw. in den einzelnen Versuchsgruppen PEG zusammen mit dem Ca-Antagonisten Nitrendipin in Dosen von 0.9, 9.0 bzw. 90 μg /100 g KG injiziert. Unmittelbar nach dieser Injektion wurde erneut eine Clearance-Periode (C_2) durchgeführt, der sich weitere drei Perioden (C_3 - C_5) anschlossen. Vor und nach C_1 , nach C_2 und nach C_5 wurden
jeweils ca. 300 μl arterielles Blut abgenommen, dessen Volu-
men intravenös durch NaCl-Lösung ersetzt wurde.

2.) Chronische Volumenexpansion

In dieser Gruppe wurden während der Mikropunktionsversuche Clearancemessungen durchgeführt. Die Zeitdauer der Urin-Sammelperioden betrug 40-60 min.

4. Mikropunktionsversuche

1.) Proximal-distale Differenz der glomerulären Filtrationsrate (Δ SNGFR).

In diesen Versuchen wurde die SNGFR eines jeden Nephrons sowohl aus der quantitativ im proximalen Tubulus und im distalen Tubulus gesammelten Tubulusflüssigkeit bestimmt und diese Daten in Kontrolltieren und Experimentaltieren verglichen. Auf diese Weise war es möglich, das Ausmaß der Kontrolle des tubuloglomerulären Feedbackmechanismus zu bestimmen, unter der die glomeruläre Filtration des jeweiligen Nephrons erfolgte, da SNGFR-Bestimmungen aus proximal von der macula densa gesammelter Tubulusflüssigkeit die Messung der GFR ohne Kontrolle des tubuloglomerulären Feedbackmechanismus ermöglichen. In der frühdistal und spätproximal gesammelten Tubulusflüssigkeit wurde zudem noch die Cl-Konzentration gemessen, so daß sowohl die Wasser- und die NaCl-Rückresorption bis zu dieser Punktionsstelle bestimmt werden konnte. Die Versuche wurden wie folgt durchgeführt.

Eine mit Ringerlösung (gefärbt mit FDC-Grün, 100 mg%) gefüllte Glaskapillare (Durchmesser 2 - 4 μ m) wurde in ein oberflächliches Segment eines proximalen Tubulus eingestochen, danach wurde durch die Injektion einer kleinen Menge

von Ringerlösung der weitere Verlauf des proximalen Tubulus und das frühdistale Segment identifiziert. Anschließend wurde eine mit Öl gefüllte zweite Kapillare (Durchmesser von 8 - 10 μm) in ein frühdistales Segment dieses Nephrons eingestochen und nach Injektion eines Ölblocks die Tubulusflüssigkeit mindestens 8 min gesammelt. Danach wurde die Kapillare herausgezogen und 2 - 5 min abgewartet. Nach Injektion eines Ölblockes in die Henlesche Schleife wurde mit einer zweiten mit Öl gefüllten Kapillare (Durchmesser von 9 - 12 μm) spätproximale Tubulusflüssigkeit mindestens drei min gesammelt.

2.) Mikroperfusion der Henleschen Schleife

a. Perfusion mit Ringerlösung

Um die maximale Stimulierbarkeit der TGF-Schleife zu untersuchen, wurden mit Hilfe konventioneller Mikroperfusionstechniken Henlesche Schleifen mit Ringerlösung (Na 140 mM, K 4.0 mM, Cl 120 mM/l, FDC-Grün 0.1g%) bei Perfusionsraten von 0 - 40 nl/min von spätproximalen Segmenten orthograd perfundiert und gleichzeitig die GFR dieser Nephronen bestimmt. Vor der Perfusion wurde ein Segment proximal von der Perfusionsstelle mit Hartparaffin blockiert. Die Reihenfolge der Perfusionsraten in den einzelnen Nephronen wurde randomisiert, und die Tubulusflüssigkeit wurde von mittel- oder frühproximalen Segmenten durch Öl gefüllte Glaspipetten (Durchmesser 10 - 12 μm) gesammelt, wobei zwischen jeder Sammelperiode eine Zeitdauer von ca. drei min abgewartet wurde.

b. Perfusion mit endogener Tubulusflüssigkeit.

Da aus früheren Versuchen bekannt ist, daß exzessive chronische Kochsalzbelastung (10 g% NaCl) zum Auftreten eines Hemmstoffes in der Tubulusflüssigkeit führt (28,29), der die Stimulation des TGF-Mechanismus durch die macula densa Flüssigkeit (macula densa Urin) verhindert, wurde überprüft, ob dieser Hemmstoff auch nach entsprechend geringerer Kochsalzbelastung (4 g% NaCl) zu beobachten ist. Zu diesem Zweck wurde parallel an Kontrolltieren und chronisch volumenexpandierten Tieren mit Hilfe von Mikrosaugpumpen proximale Tubulusflüssigkeit gesammelt und anschließend Schleiferperfusionen in denselben Tieren mit der eigenen Tubulusflüssigkeit wie oben beschrieben, durchgeführt.

5. Plasmavolumen Messung

Das Plasmavolumen wurde nach dem Fickschen Prinzip mit Hilfe von Evans Blau in Kontrolltieren, akut volumenexpandierten Tieren (siehe unten) und chronisch salzbelasteten Tieren gemessen. Die Tiere wurden wie oben katheterisiert. Danach wurde eine erste Blutprobe (ca. 500 μ l) abgenommen, die zur Erstellung einer Eichkurve für Evans Blau (interne Standardisierung) und zur Messung der Eiweißkonzentration im Plasma diente. Nach zehn min wurde eine Stoßinjektion einer Evans Blaulösung (0.1% in Kochsalzlösung (0.9%)) von 100 μ l mit einer genau kalibrierten Spritze gegeben. Nach einer Äquilibrierungsperiode von 10 min wurde eine zweite Blutprobe entnommen und die Evans Blaukonzentration im Plasma durch Messung der Extinktion bei den Wellenlängen von 610 und

670 nm bestimmt (Differenzmethode).

Um das extrazelluläre Volumen von Ratten ohne größere Veränderung des kolloidosmotischen Druckes akut zu vergrößern, wurde normalen Tieren 3,5 ml/100 g KG Ringerlösung und 1,5 ml/100 g KG Plasma, das vorher entsprechenden Tieren des gleichen Stammes entnommen wurde, über eine Zeitdauer von fünf min in die vena femoralis infundiert. 40 min nach der Infusion wurde die Plasmavolumen-Messung durchgeführt. Bei Tieren, an denen das Verhalten des TGF-Systems nach akuter Volumenexpansion (Diskussionsteil) untersucht wurde, wurde das Plasmavolumen mit derselben Methode nach entsprechender Expansion gemessen.

6. Analysen

Zur Analyse der Urin- und Plasmaproben (Makroproben), bzw. der Tubulusflüssigkeit (Mikroproben) wurden folgende Verfahren angewandt.

a. Makroproben

Volumen: Bestimmung des Gewichtes unter Annahme eines spezifischen Gewichtes von 1.0

Polyfructosan: Fructose-methode nach Bergmeyer (37)

Osmolalität: Gefrierpunktserniedrigung

Na und K: Flammenphotometrie

Cl: Elektrotitrationmethode

G e s a m t - E i w e i ß:

B i u r e t - M e t h o d e

	Varianz gleich		Varianz nicht gleich	
	paarige	nicht paarige	paarige	nicht paarige
Zwei - Stichproben	t - Test für paarige Stichproben	t - Test für nicht verbundene Stichproben	Wilcoxon - Test	U - Test
Mehr - Stichproben	Friedman - Test und Wilcoxon - Wilcox - Test	Varianzanalyse und Scheffe - Test	Friedman - Test und Wilcoxon - Wilcox - Test	Kruskal - Wallis - Test und Nemenyi - Test

Tab.4. Statistische Testverfahren zur Analyse der Signifikanzschwelle von Unterschieden zu vergleichender Gruppen (112).

b. Mikroproben

Volumen: Längenmessung in kalibrierten Kapillaren mit konstantem Durchmesser unter dem Mikroskop

Polyfructosan: Mikrofructose-Methode nach Bergmeyer in der Modifikation nach Davis, Häberle, Kawata, Schmitt

Cl: Mikroelektrotitrationsmethode (85)

7. Daten

Die Daten wurden in Tabellen und im Text als Mittelwerte $\pm$ SD, in den Abbildungen als Mittelwert $\pm$ SE wiedergegeben. Die statistische Analyse wurde nach dem Diagramm von Werner (112) durchgeführt (Tab. 4). Als Signifikanzniveau wurde $p < 0.05$ (zwei-seitig) angenommen.

Ergebnisse

1. Plasmavolumenbestimmungen

Abb. 8 zeigt die Ergebnisse der Plasmavolumenbestimmungen. Man sieht, daß das Plasmavolumen sowohl in den NaCl-reich ernährten Tieren (6.81 ± 1.52 ml/100 g KG) als in der akut mit Plasma- und Krebs-Henseleit-Lösung expandierten Gruppe (7.04 ± 1.15 ml/100 g KG) gegenüber den Kontrolltieren (4.43 ± 0.63 ml/100 g KG) signifikant vergrößert ist, während das Erythrozytenvolumen (RBCV) und die Gesamt-Eiweiß-Konzentrationen in den drei Gruppen weitgehend gleich ist.

Veränderung des Hämatokrits und der Eiweißkonzentration nach akuter Volumenexpansion (siehe auch Diskussion) sind in Abb. 9 zusammengefaßt. Man sieht, daß nach der Infusion der Plasmalösung (4.54% KG, 1.5 g% Gesamteiweiß) die Eiweißkonzentration im Plasma nur unwesentlich um 3.5% des Kontrollwertes abgefallen ist, so daß der berechnete kolloidosmotische Druck nur von 19.0 ± 0.51 mmHg vor der Volumenexpansion auf 18.0 ± 0.74 mmHg nach Expansion abgesunken ist.

2. Der tubuloglomeruläre Feedback-Mechanismus nach Gabe des Ca^{++} -Antagonisten Nitrendipin.

1.) Clearance Studien

Nach i.v. Injektion des Ca^{++} -Antagonisten Nitrendipin fiel der Blutdruck dosisabhängig ab (Abb. 10, Tab. 5). Bei der niedrigen und mittleren Dosis von 0.9 bzw. 9.0 $\mu\text{g}/100$ g KG wurde in den Clearanceperioden $C_3 - C_5$ ein Wiederanstieg des

Blutdrucks auf Werte innerhalb des Autoregulationsbereich beobachtet, während bei hoher Dosis ($90 \mu\text{g}/100 \text{ g KG}$) der Blutdruck deutlich unter dem Autoregulationsbereich blieb. Aus diesem Grund wurden die Clearance-Versuche nur mit Dosen von 0.9 und $9.0 \mu\text{g}/100 \text{ g KG}$ durchgeführt.

In Abb. 11 und Tab. 5 sind Ergebnisse der Clearance-Messungen zusammengefaßt. Nitrendipin selbst verursacht verglichen mit der Wirkung seines Lösungsmittels keine nachweisbare Veränderung der glomerulären Filtrationsrate, des Harnminutenvolumens, der Li-Clearance und der fraktionierten Li-Clearance, abgesehen von Verminderungen der K-Ausscheidungsrate ($\dot{V}_K$) nach der Injektion von Nitrendipin (in C_2 und C_3), die auf die Blutdrucksenkung zurückgeführt werden könnten. Dies ist um so mehr bemerkenswert, als Nitrendipin die Nierendurchblutung sehr wohl zu steigern vermag (siehe Diskussion).

2.) Mikropunktionsversuche

Wie oben diskutiert, sollte die relative Konstanz der GFR bei vermindertem renalen Perfusionswiderstand mit einem unter diesen Bedingungen maximal stimulierten Feedback-System einher gehen.

Um dies zu überprüfen, wurden folgende Fragen untersucht:

a. Wie groß ist der sog. prox.-dist. SNGFR-Unterschied im einzelnen Nephron vor und nach Gabe von Nitrendipin.

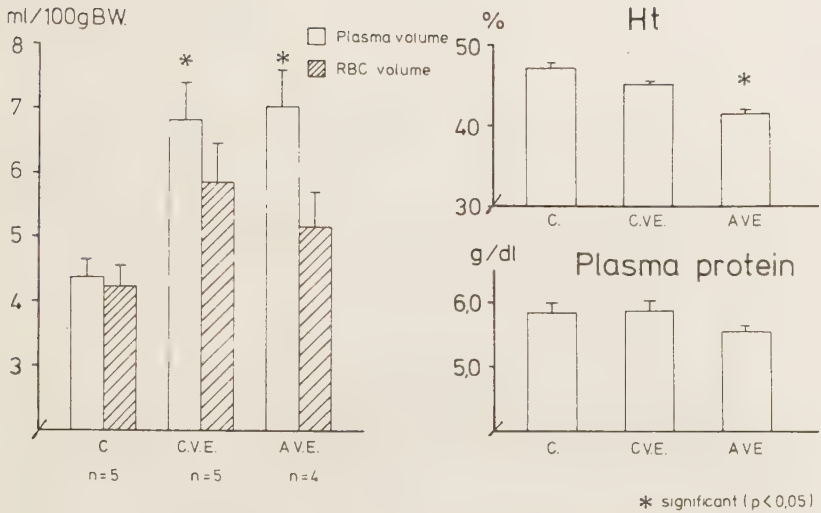


Abb. 8. Plasmavolumen, Erythrozytenvolumen, Hämatokrit und Gesamteiweiß im Plasma von Kontrolltieren (C), chronisch volumenexpandierten Tieren (C.V.E.) und akut volumenexpandierten Tieren.

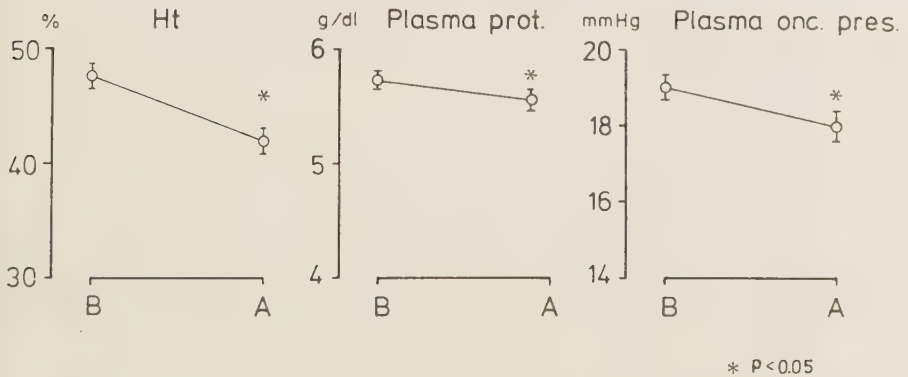


Abb. 9. Hämatokrit, Gesamteiweiß im Plasma und Kolloid-osmotischer Druck bei akuter Volumenexpansion (4.5% KG, hyponkotische Plasmalösung).
B: vor der Expansion
A: 40 min nach Expansion

Dose-Response Effect of Nitrendipine(iv) on Systemic B.P.

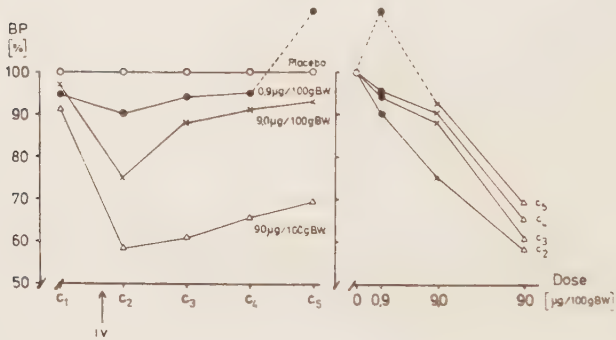


Abb.10. Verhalten des Blutdruckes (% Placebo) nach Injektion von Nitrendipin (0,9,9,0 und 90µg/100g KG). Im rechten Bild auf der Abszissa logarithmischer Maßstab.

Dose $\mu\text{g}/100\text{gKW}$	n	i.v. $\bar{O}_{\text{min.}}$					80min				
		-40min.	C1	C2	20min.	C3	40min.	C4	60min.	C5	
ABEP mg/kg	0	11	119	121	12,8	117	12,7	113	11,6	111	11,8
	0,9	11	113	110	14,9	110	12,9	107	13,0	140	11,6
	9,0	11	116	* 91	8,3	103	12,2	103	12,5	104	13,9
	90	4	108	* 71	* 70,5	5,1	* 71,3	* 6,1	* 74,5	9,0	* 78,5
$\dot{V}$ $\mu\text{l}/\text{min}/100\text{gKW}$	0	22	3,30	3,3	14,0	4,7	5,8	1,7	5,2	1,7	4,8
	0,9	24	3,40	3,4	13,3	5,5	5,2	1,3	4,3	0,8	3,9
	9,0	24	3,6	3,6	11,8	5,4	6,3	1,9	5,3	1,6	4,7
	90	24	1,09	0,34	1,63	0,75	0,97	0,41	1,00	0,30	0,97
GFR $\text{ml}/\text{min}/100\text{gKW}$	0	20	1,03	0,50	1,30	0,64	0,84	0,29	0,89	0,26	0,89
	0,9	24	1,05	0,45	1,28	0,43	0,92	0,34	0,92	0,35	0,95
	9,0	24	0,08	0,09	0,37	0,44	0,14	0,17	0,13	0,17	0,12
	90	24	0,11	0,10	0,47	0,74	0,12	0,16	0,08	0,08	0,08
$\dot{V}_{\text{Na}}$ $\mu\text{mol}/\text{min}/100\text{gKW}$	0	21	0,14	0,15	0,36	0,47	0,22	0,28	0,18	0,24	0,18
	0,9	24	0,68	0,69	1,73	0,70	1,08	0,51	1,03	0,46	1,08
	9,0	24	0,54	0,54	* 1,18	0,69	* 0,73	0,39	0,76	0,36	* 0,74
	90	24	0,52	0,54	* 1,01	0,61	* 0,71	0,36	0,84	0,42	0,82
$\dot{V}_{\text{Cl}}$ $\mu\text{mol}/\text{min}/100\text{gKW}$	0	21	0,39	0,41	0,86	0,84	0,54	0,50	0,54	0,47	0,47
	0,9	23	0,28	0,29	1,02	1,01	0,34	0,28	0,27	0,19	* 0,21
	9,0	24	0,31	0,29	0,68	0,67	0,48	0,43	0,47	0,34	0,35
	90	24	32,7	199	129,4	56,3	165,5	62,9	191,4	67,5	207,6
U/Posem	0	24	295,5	113,7	107,9	57,8	164,0	40,2	210,9	44,1	229,6
	0,9	24	324,4	148,4	137,2	81,3	156,3	58,3	183,8	74,8	191,5
	9,0	24									
	90	24									

Tab. 5a. Ergebnisse der Clearance Messungen vor (C_1) und nach ($C_2 - C_5$) Injektion von Nitrendipin (0,9, 9,0 und 90 $\mu\text{g}/100\text{gKW}$) bzw. Plazebo (Polyäthylenglykoll 400® : PEG, 50 $\mu\text{l}/100\text{gKW}$). Angegeben sind Mittelwerte $\pm$ SD. (Abkürzungen siehe Seite 3.)

Li Clearance

Dose mg/100gBW	n	Time										
		-40min	C1	0min.	C2	20min.	C3	40min	C4	60min	C5	80min
PLI mm	0	10	0.16 ± 0.02	0.14 ± 0.01	0.14 ± 0.02	0.14 ± 0.02	0.14 ± 0.02	0.14 ± 0.02	0.14 ± 0.02	0.14 ± 0.02	0.14 ± 0.02	0.14 ± 0.02
	0.9	12	0.17 ± 0.03	0.15 ± 0.02	0.15 ± 0.02	0.15 ± 0.02	0.15 ± 0.02	0.15 ± 0.02	0.15 ± 0.02	0.15 ± 0.02	0.15 ± 0.02	0.15 ± 0.02
	9.0	12	0.17 ± 0.02	0.16 ± 0.02	0.16 ± 0.02	0.16 ± 0.02	0.16 ± 0.02	0.15 ± 0.02	0.15 ± 0.02	0.15 ± 0.02	0.15 ± 0.03	0.15 ± 0.10
CL _{Li} ml/min/100gBW	0	10	0.20 ± 0.13	0.39 ± 0.10	0.31 ± 0.12	0.31 ± 0.12	0.31 ± 0.12	0.29 ± 0.10	0.29 ± 0.10	0.29 ± 0.10	0.29 ± 0.10	0.29 ± 0.10
	0.9	12	0.26 ± 0.24	0.21 ± 0.09	0.18 ± 0.17	0.18 ± 0.17	0.17 ± 0.07	0.17 ± 0.07	0.17 ± 0.07	0.17 ± 0.07	0.17 ± 0.06	0.17 ± 0.06
	9.0	10	0.10 ± 0.10	0.17 ± 0.10	0.17 ± 0.11	0.17 ± 0.11	0.22 ± 0.11	0.22 ± 0.11	0.22 ± 0.11	0.22 ± 0.11	0.22 ± 0.09	0.22 ± 0.09
FE _{Li} %	0	10	16.0 ± 8.5	18.0 ± 5.5	26.0 ± 7.3	26.0 ± 7.3	24.7 ± 5.8	24.7 ± 5.8	24.7 ± 5.8	24.7 ± 7.0	24.7 ± 7.0	24.7 ± 7.0
	0.9	12	15.0 ± 6.9	15.8 ± 6.2	18.4 ± 4.6	18.4 ± 4.6	16.9 ± 4.3	16.9 ± 4.3	16.9 ± 4.3	18.6 ± 5.6	18.6 ± 5.6	18.6 ± 5.6
	9.0	10	7.0 ± 6.9	11.7 ± 6.1	16.3 ± 10.4	16.3 ± 10.4	21.2 ± 12.2	21.2 ± 12.2	22.4 ± 10.6	22.4 ± 10.6	22.4 ± 10.6	22.4 ± 10.6

* $p < 0.05$

Tab.5b.

Ergebnisse der Lithium-Clearance Messungen vor (C₁) und nach (C₂-C₅) Injektion von Nitrendipin (0.9, 9.0 und 90 $\mu\text{g}/100\text{gKw}$) bzw. Plazebo (Polyäthylenglykoll 400® : PEG, 50 $\mu\text{l}/100\text{gKw}$). Angegeben sind Mittelwerte $\pm$ SD. (Abkürzungen siehe Seite 3.)

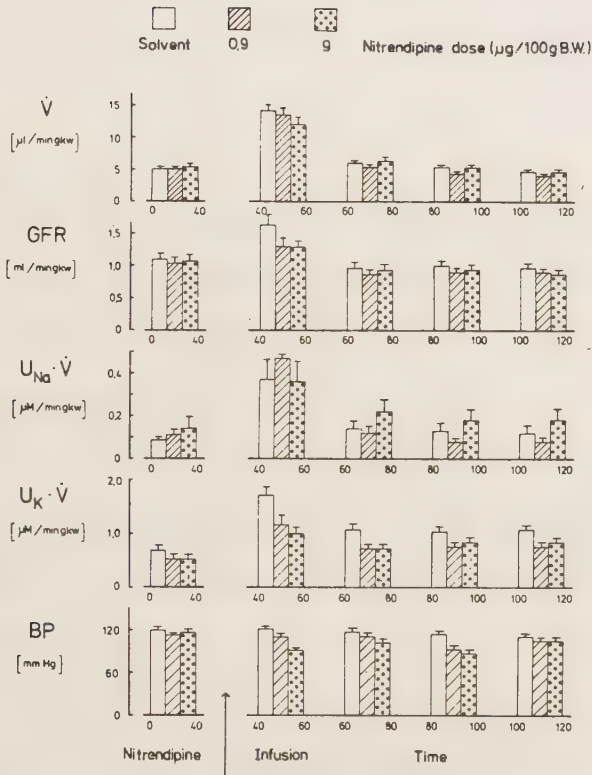


Abb. 11a. Nierenfunktion vor (0-40min) und nach (40-120min) Injektion von Nitrendipin (0.9 und 9.0 µg/100gKG) bzw. Plazebo (Polyäthylenglykoll 400®: PEG, 50 µl/100gKG). Die Clearanceperioden nach der Injektion betrugen jeweils 20 min. Angegeben sind Mittelwerte ± SEM. (Abkürzungen siehe Seite 3.)

Li - Clearance

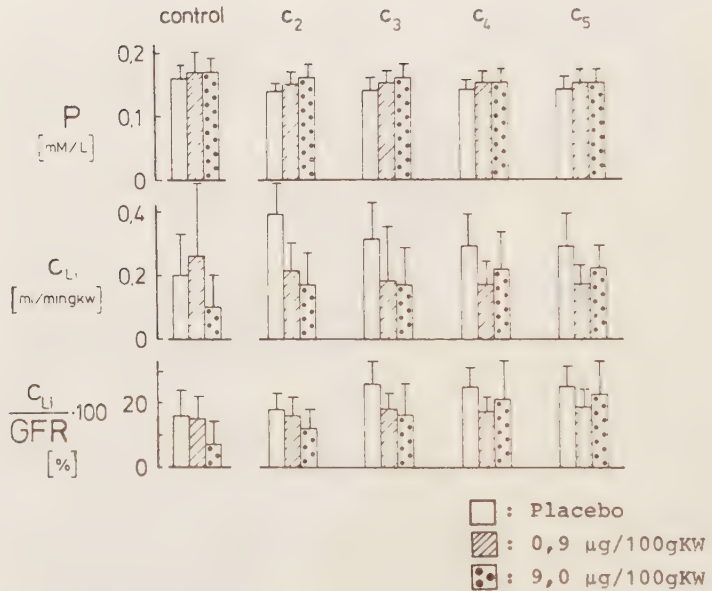


Abb.11b. Lithium-Clearance vor (control) und nach (C₂- C₅) Injektion von Nitrendipin (0.9 und 9.0 µg/100gKG) bzw. Plazebo (Polyäthylenglykoll 4000:PEG, 50 µl/100gKG). Die Clearanceperioden nach Injektion betrugen jeweils 20 min. Angegeben sind Mittelwerte $\pm$ SEM. (Abkürzungen siehe Seite 3.)

b. In wie weit kann die SNGFR durch maximale Stimulation des tubuloglomerulären Feedback-Mechanismus gesenkt werden.

c. In welchem Ausmaß ändert Nitrendipin die Cl^- und Wasserresorption im Bereich der Henleschen Schleifen.

Mit diesem Protokoll ist es möglich, die Lage des "Operating-Point" unter Frei-Fluß-Bedingungen abzuschätzen und daraus die Inanspruchnahme des Feedback abzuleiten. Die Befunde sind in den folgenden Abbildungen dargestellt.

a) Proximal-distale SNGFR-Unterschiede:

Tab. 6 beinhaltet die im jeweils gleichen Nephron aus proximal und distal gesammelter Tubulusflüssigkeit ermittelten SNGFR-Werte-Paare unter Kontrollbedingungen, nach Injektion von Lösungsmittel und nach Injektion von $3,6 \mu\text{g}/100 \text{ g BW}$ Nitrendipin .

Wie Abb. 12 zeigt, sind die aus der distalen Tubulusflüssigkeit und damit vom tubuloglomerulären Feedback-Mechanismus regulierten SNGFR-Werte (Operating Point) praktisch gleich ($23,3 \text{ nl/min/g KW}$ bei Kontrolle v.s. $24,3 \text{ ml/min/g KW}$ nach Nitrendipin-Injektion).

Die nach Ausschaltung der Feedback-Wirkung (d.h. aus der im proximalen Tubulus gesammelten Tubulusflüssigkeit) ermittelten SNGFR-Werte scheinen jedoch zu differieren ($35,3 \pm 9,3 \text{ nl/min/g KW}$ unter Kontrollbedingungen, $31,8 \pm 8,6 \text{ nl/min/g KW}$ nach Nitrendipin), obwohl der Unterschied nicht signifikant ist.

Die frühdistale Cl -Konzentration und das frühdistale Cl -Load

waren jedoch nach Nitrendipininjektion erhöht.

b.) Die maximale Stimulierbarkeit des TGF-Mechanismus

Abb. 13 zeigt dosisabhängig die hemmende Wirkung von Nitrendipin auf die durch den tubuloglomerulären Feedback-Mechanismus vermittelte Senkung der SNGFR. Während eine maximale Stimulation dieses Mechanismus durch Perfusion der Henleschen Schleife mit Ringerlösung bei einer Volumenstärke von 40 nl/min unter Kontrollbedingungen und nach Injektion des Lösungsmittels die SNGFR um $56,27 \pm 14,16\%$ vermindert, schwächt Nitrendipin diesen Effekt dosisabhängig ab, und zwar so, daß nach einer Dosis von $0,9 \mu\text{g}/100 \text{ g KW}$ das Filtrat nur noch auf $62,9 \pm 12,7\%$ des Kontrollwertes (n.s.), nach $9,0 \mu\text{g}/100 \text{ g KW}$ auf $75,4 \pm 16,1\%$ ($p < 0,05$) und nach $90 \mu\text{g}/100 \text{ g KW}$ auf $5,51 \pm 11,85\%$ ($p < 0,01$) des Kontrollwertes gesenkt werden kann. Aus der so ermittelten Dosis-Wirkungs-Kurve läßt sich die prozentuale Hemmung bei einer Dosis von $3,6 \mu\text{g}/100 \text{ g KG}$ abschätzen, bei der proximal distale SNGFR-Unterschiede von ca. 70% (67.8) gemessen worden waren.

c.) Die Wasser- und NaCl-Resorption in der Henleschen Schleife

In Tab. 7 sind die Ergebnisse der Schleifenperfusion mit Ringerlösung (100 mg% FD und C-Grün, ^{14}C Inulin) dargestellt. Nach diesen Befunden verursachte die Injektion von $3,6 \mu\text{g}/100 \text{ g KG}$ Nitrendipin keine signifikante Veränderung der Wasser- und Cl-Resorption zwischen der Perfusionsstelle (spätproximal) und der Kollektionsstelle (frühdistal).

d.) Abschätzung des "Operating Point"

Aus diesen Messungen der fraktionellen Rückresorption des unter der Kontrolle des glomerulären Feedbackmechanismus glomerulär filtrierte Volumens und der fröhdistalen NaCl-Konzentration bzw. Stromstärke läßt sich dann die endproximale Stromstärke abschätzen, bei der sich die "distalen" SNGFR-Werte einstellten. Wie Tab. 7 zeigt, wird bei einer Schleifenperfusionsrate von 20 nl/min mit Ringerlösung ca 45% dieses Loads sowohl unter Kontrollbedingungen, nach Gabe des Lösungsmittels sowie nach Injektion von Nitrendipin resorbiert. Da aus vielen Studien bekannt ist, daß die fraktionale Rückresorption von Ringerlösung (Volumenresorption) in der Henleschen Schleife im physiologischen Bereich vom Load praktisch unabhängig ist (33), folgt, daß die endproximalen Stromstärken während der Messung der SNGFR im distalen Tubulus ca. 9 nl/min waren. Mit diesen Werten läßt sich der "Operating Point" angeben (Abb. 14).

Single nephron function

	PEG infusion		Nitrendipine 3,6 µg/100g B.W.	
	Late proximal	Early distal	Late proximal	Early distal
[TP/P] Poly	2,19 ± 0,39 (11)	5,96 ± 1,60	2,19 ± 0,69 (23)	*4,69 ± 0,85
$\dot{V}$ nl/min/gK.W.	16,1 ± 3,2 (11)	4,03 ± 1,28	15,5 ± 5,5 (23)	*5,25 ± 1,15
% H_2O -Resorption	53,1 ± 8,1 (11)	82,3 ± 4,0	50,2 ± 15,3 (23)	*78,1 ± 3,7
NGFR nl/min/gK.W.	35,3 ± 9,3 (11)	23,3 ± 7,1	31,8 ± 8,6 (23)	24,3 ± 5,7
Δ NGFR nl/min/gK.W.	12,0 ± 6,1 (11)		7,48 ± 7,15 (23)	
TP_{Cl} mM	134,9 ± 4,9 (7)	44,8 ± 11,8 (8)	134,2 ± 8,4 (10)	*57,2 ± 13,7 (15)
Cl delivery nmol/min/gK.W.	2,16 ± 0,47 (7)	0,19 ± 0,07 (8)	1,86 ± 0,56 (10)	*0,34 ± 0,13 (15)

Tab. 6. Polyfruktosan-Konzentration, Chloridkonzentration und Volumenstromstärke in spätproximalen und frühdistalen Tubulussegmenten einzelner Nephren (gepaarte Daten) nach Injektion von Nitrendipin (3,6 µg/100gKG) und Plazebo (PEG, 50 µl/100gKG). Angegeben sind Mittelwerte ± SD. (* p < 0,05)

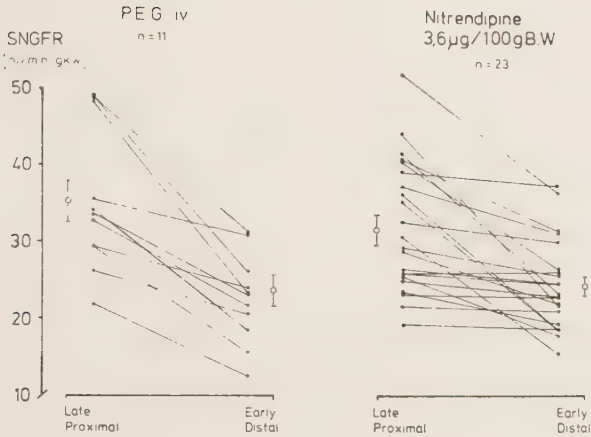


Abb.12. SNGFR-Paare, die im spätproximalen und fröhdistalen Tubulus gleicher Nephrene gemessen wurden, nach Injektion von Nitrendipin (3,6 µg/100KG) und Plazebo (PEG, 50 µl/100KG). Die Kreise bezeichnen Mittelwerte $\pm$ SEM.

% Feedback-Response Dose-Response Relationship

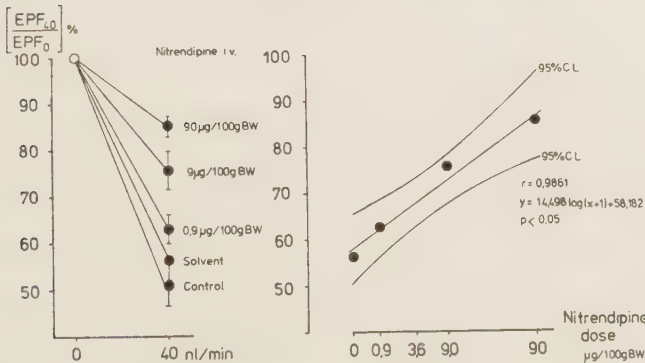


Abb.13. Darstellung der dosisabhängigen Hemmung des tubuloglomerulären Feedbackmechanismus durch Nitrendipin. Die bei Schleifenperfusion (40 nl/min) gemessenen EPF-Werte (●) sind in Prozent der ohne Schleifenperfusion gemessenen EPF-Werte (○) angegeben.

	C^{14} Inulin Ratio	H_2O Resorption	Distal Cl Load pmol/min
Placebo P.E.G. i.v. (N)	$1,92 \pm 0,39$ (15)	$46,72 \pm 8,8$ (15)	$649,9 \pm 146,2$ (12)
Nitrendipin $3,6 \mu g/100g$ Bw (N)	$1,81 \pm 0,46$ (24)	$41,80 \pm 12,8$ (24)	$798,1 \pm 393,6$ (16)
	N.S.	N.S.	N.S.

Tab.7. Ergebnisse der Mikroperfusion von Henleschen Schleifen mit ^{14}C -Inulin in Ringer Lösung nach Injektion von Nitrendipin ($3,6 \mu g/100gKG$) oder Plazebo (PEG, $50 \mu l/100gKG$). Angegeben sind Mittelwerte $\pm$ SD.

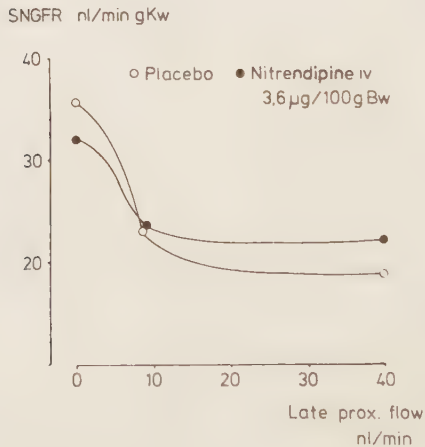


Abb.14 Darstellung der virtuellen Feedbackkurve nach Injektion von Nitrendipin ($3,6 \mu g/100gKG$) oder Plazebo ($50 \mu l/100gKG$).

3. Chronische Hemmung des TGF durch NaCl-Belastung

1.) Clearance-Studien

In Tab. 8 sind die Auswirkungen der kochsalzreichen Diät auf einige wichtige renale Funktionsparameter zusammengefaßt.

Kochsalzreiche Diät (4 g%) führt (zumindest unter den Bedingungen einer Thiobarbiturat-Narkose) zu keiner signifikanten Erhöhung der glomerulären Filtrationsrate, obwohl das Plasmavolumen ähnlich wie in der vorausgehenden Gruppe um etwa 30% vergrößert war ($6,81 \pm 1,52$ v.s. $4,43 \pm 0,63$ ml/100 g KG ($p < 0,05$)). Bemerkenswert ist, daß die Eiweißkonzentration im Plasma praktisch die gleiche wie in den Kontrolltieren ist ($5,86 \pm 0,32$ v.s. $5,82 \pm 0,33$). Dennoch sind die renale Natriumexkretion um das 22-fache und die Chloridexkretion um das 5-fache erhöht, während die Kaliumexkretion und das Harnminutenvolumen fast unverändert sind.

2.) Mikropunktionsversuche

a) Proximal-distale SNGFR-Unterschiede: Δ SNGFR

Abb. 15 und Tab. 9 beinhalten die sogenannten proximal distalen SNGFR-Unterschiede wie sie unter Kontrollbedingungen (15 Tubuli in 5 Ratten) und nach chronischer Volumenexpansion (29 Tubuli in 10 Ratten) gemessen wurden. Die sog. proximal distalen SNGFR-Unterschiede der letzteren Gruppe, $1,8 \pm 3,7$ nl/min g NG, sind eindeutig kleiner als die der Kontrollgruppe, $9,83 \pm 5,09$ nl/min g NG ($p < 0,001$). Bemerkenswert ist, daß in beiden Gruppen die aus der distalen Tubulusflüssigkeit ermittelten-SNGFR Werte fast gleich sind ($p > 0,05$), die proximalen SNGFR-Werte der kochsalzreich ernährten Tiere dagegen

Whole kidney function

	normal diet (n = 6)	4% NaCl in diet (n = 6)
$\overline{AP}$ mmHg	$108,50 \pm 4,5$ (n = 12)	$107,70 \pm 9,6$ (n = 18)
$\dot{V}$ $\mu\text{l/min/gKw}$	$3,03 \pm 0,58$ (n = 12)	$3,82 \pm 1,51$ (n = 34)
GER ml/min/gKw	$1,01 \pm 0,23$ (n = 12)	$1,06 \pm 0,18$ (n = 34)
$\dot{V}_{Na}$ $\mu\text{mol/min/gKw}$	$0,03 \pm 0,02$ (n = 12)	$*0,67 \pm 0,54$ (n = 34)
$\dot{V}_K$ $\mu\text{mol/min/gKw}$	$0,58 \pm 0,27$ (n = 12)	$0,76 \pm 0,31$ (n = 34)
$\dot{V}_{Cl}$ $\mu\text{mol/min/gKw}$	$0,29 \pm 0,22$ (n = 12)	$*1,44 \pm 0,67$ (n = 34)
U/P_{Osm}	$5,30 \pm 1,8$ (n = 12)	$*6,67 \pm 1,81$ (n = 34)

* $p < 0,05$

Tab. 8. Vergleich der Nierenfunktionswerte kochsalzreich ernährter Ratten (4 g% NaCl in Diät) und normal ernährter Ratten (0,8 g% NaCl in Diät). Angegeben sind Mittelwerte $\pm$ SD. (Abkürzungen siehe Seite 3.)

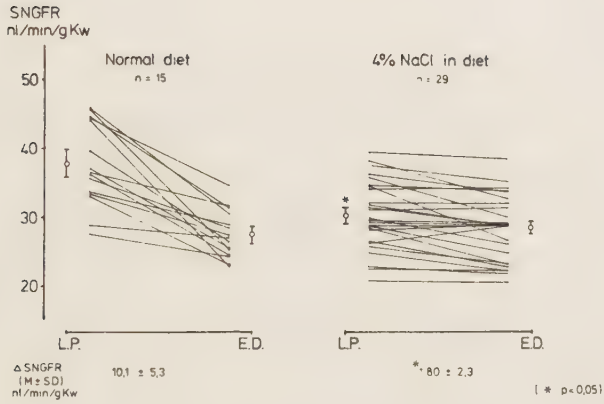


Abb.15. SNGFR-Paare, die im spätproximalen und fröhdistalen Tubulus von gleichen Nephronen gemessen wurden. Die Kreise bezeichnen Mittelwerte $\pm$ SEM.

Single nephron function

	Normal diet		4% NaCl in diet	
	Late proximal	Early distal	Late proximal	Early distal
(TF/P) _{POLY}	1,73 ± 0,40 (n = 15)	4,40 ± 0,96	1,82 ± 0,38 (n = 29)	4,29 ± 1,00
$\dot{V}$ nl/min/gKw	22,80 ± 5,50 (n = 15)	6,50 ± 1,35	17,20 ± 4,41 (n = 29)	6,92 ± 1,77
% H ₂ O Resorption	39,2 ± 13,6 (n = 15)	76,4 ± 4,5	42,69 ± 11,89 (n = 29)	75,5 ± 5,56
ENGR nl/min/gKw	37,81 ± 6,14 (n = 15)	27,7 ± 3,2	*30,20 ± 4,81 (n = 29)	28,40 ± 4,67
Δ SNGFR nl/min/gKw	10,11 ± 5,30 (n = 15)		*1,80 ± 2,33 (n = 29)	
TF _{Cl} mM	125,8 ± 7,2 (n = 11)	39,7 ± 7,0	*138,9 ± 8,8 (n = 7)	41,1 ± 8,6
Cl delivery n mol/mir./gKw	2,94 ± 0,69 (n = 11)	0,23 ± 0,08	2,35 ± 0,75 (n = 7)	0,29 ± 0,10

Tab. 9. Polyfruktosen-Konzentration, Chloridkonzentration und Volumenstromstärke in spätproximalen und fröhdistalen Tubulusssegmenten einzelner Nephron (gepaarte Daten) von kochsalzreich ernährten Ratten (4 g% NaCl in Diät) und normal ernährten Ratten (0,8 g% NaCl in Diät). Angegeben sind Mittelwerte ± SD.

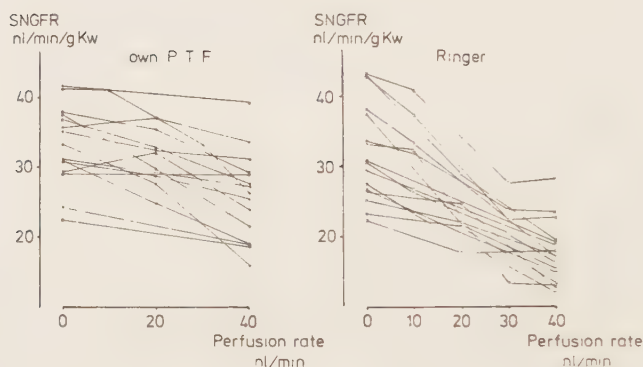
niedriger als in den Kontrolltieren sind ($p^{20,05}$).

Zwischen beiden Gruppen beobachtet man in Übereinstimmung mit Ergebnissen von Sonnenberg (95) keinen signifikanten Unterschied der Wasser- und Cl-Resorption bis zur fröhdistalen Punktionsstelle.

b.) Die Stimulierbarkeit des TGF-Mechanismus in mikroperfundierten Henleschen Schleifen: TGF-response-Kurve

Abb. 16 zeigt die Abhängigkeit der SNGFR vom Volumeneinstrom in die Henlesche Schleife. Mit homologer Tubulusflüssigkeit bleibt die SNGFR von der Schleifenperfusionsrate praktisch unabhängig, mit Ringerlösung findet man dagegen die übliche Beziehung, die gegenüber den Kontrolltieren nur etwas nach abwärts verschoben ist (Abb. 17 und Tab. 10). Schleifenperfusion mit 40 nl/min führt, wenn Ringerlösung verwendet wird, ebenso zu einem etwa 50%igen Abfall der SNGFR wie unter Kontrollbedingungen, allerdings zu absolut niedrigeren Werten, da die SNGFR bei Ausschaltung des tubuloglomerulären Feedbackmechanismus weniger ansteigt als in den Kontrollen. In Abb. 18 ist die mit kochsalzreicher Tubulusflüssigkeit erhaltene virtuelle Feedback-Kurve dargestellt, wobei die Punkte aus den proximalen SNGFR-Werten in Tab. 9 und der prozentualen Änderung der SNGFR bei Schleifenperfusion (in Abb. 17) berechnet wurden. Der sog. Operating point wurde aus den distalen SNGFR-Werten und der spätproximalen Stromstärke ermittelt, die unter Annahme einer prozentualen Wasser-Resorption durch die Henlesche Schleife von ca. 45% aus der distal ermittelten Tubulusflüssigkeitsstromstärke abgeschätzt wurde.

a) High sodium diet



b) Normal diet

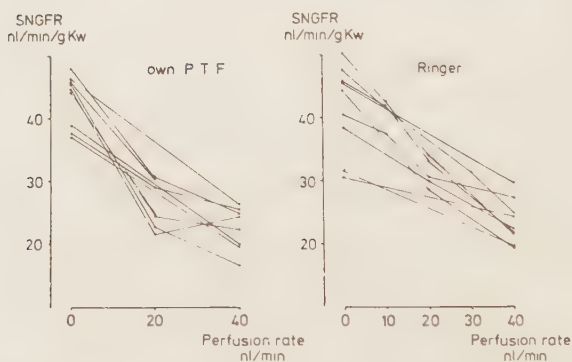


Abb.16. Abhängigkeit der SNGFR von der Perfusionsrate in der Henleschen Schleife, a) in kochsalzreich ernährten Ratten (4 g% NaCl in Diät), und b) in normal ernährten Ratten (0,8 g% NaCl in Diät). Als Perfusat diente homologe gesammelte proximale Tubulusflüssigkeit (linkes Bild), oder Ringer Lösung (rechtes Bild).

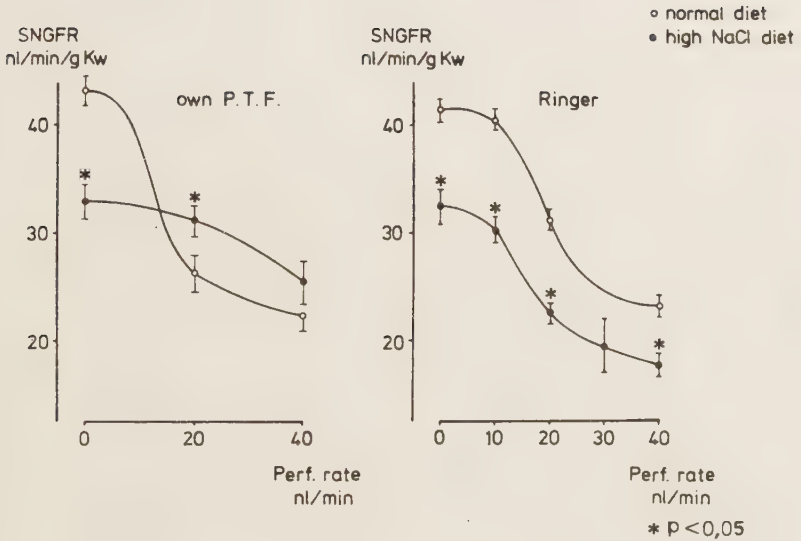


Abb.17. Abhängigkeit der SNGFR von der Perfusionsrate in der Henleschen Schleife in kochsalzreich ernährten (●), und normal ernährten (○) Ratten. Als Perfusat diente homologe gesammelte proximale Tubulüsflussigkeit (linkes Bild), oder Ringer Lösung (rechtes Bild). Angegeben sind Mittelwerte $\pm$ SEM.

SGFR (nl/min/gKw) during micro-perfusion of Henle's loop

perfusate	late proximal perfusion rate (nl/min)			
	0	10	20	30
Ringer				
normal diet	41,5 $\pm$ 6,9 (9)	40,5 $\pm$ 2,4 (4)	31,1 $\pm$ 2,3 (5)	23,2 $\pm$ 3,4 (9)
high salt diet	*31,0 $\pm$ 5,5 (15)	*30,2 $\pm$ 6,8 (9)	*22,5 $\pm$ 3,5 (7)	*17,6 $\pm$ 4,3 (16)
own PTF				
normal diet	43,3 $\pm$ 4,2 (9)		26,3 $\pm$ 4,2 (6)	22,3 $\pm$ 3,1 (8)
high salt diet	*33,0 $\pm$ 5,5 (15)		*31,1 $\pm$ 3,9 (9)	25,6 $\pm$ 6,4 (15)
Mean $\pm$ SD				* p < 0,05

Tab. 10. Abhängigkeit der SGFR von der Perfusionsrate in der Henleschen Schleife in Kochsalzreich (4 g% NaCl in Diät) und normal (0,8 g% NaCl in Diät) ernährten Ratten. Als Perfusat diente homologe gesammelte proximale Tubulusflüssigkeit oder Ringer-Lösung. Angegeben sind Mittelwerte $\pm$ SD.

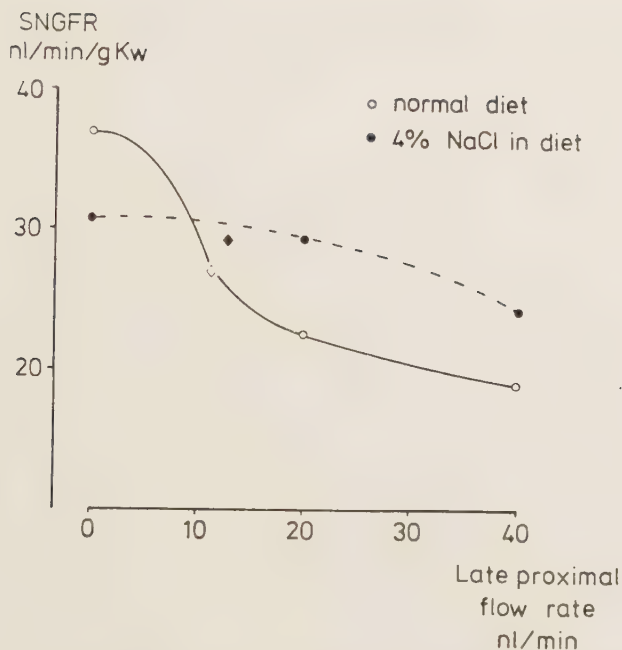


Abb.18. Darstellung der virtuellen tubuloglomerulären Feedbackkurven in salzreich (4 g% NaCl in Diät) [●] und in normal ernährten Ratten (0.8 g% NaCl in Diät) [○]. Die Rauten bezeichnen die SNGFR-Werte unter Freiflußbedingung (operating point).

Diskussion

1. Der tubuloglomeruläre Feedback-Mechanismus bei Gabe von Ca^{++} Antagonisten: Hemmung der präglomerulären Autoregulation.

Calciumantagonisten senken, wenn sie systemisch gegeben werden, den renalen Perfusionswiderstand, erhöhen aber die GFR nur wenig oder lassen sie unverändert (29). Sie verhalten sich in dieser Hinsicht also weitgehend wie andere Vasodilatoren. Allerdings unterscheiden sie sich von diesen insofern, als diese Wirkung unter "normalen" Bedingungen relativ gering ist und erst deutlich wird, wenn vasokonstringierende Einflüsse auf das Gefäßbett einwirken (5,13,40,55,96). Dies entspricht auch den in diesen Experimenten erhobenen Befunden, nach denen Nitrendipin keine wesentliche Änderung der GFR bzw. den aus der distalen Tubulusflüssigkeit ermittelten SNGFR-Werten gegenüber der Kontrollgruppe verursachte. Dies wird verständlich, wenn man die Veränderung der Feedbackkurve und des "operating points" betrachtet, die sich aus den Daten der Schleifenperfusion und den SNGFR-Messungen mit proximaler und distaler Tubulusflüssigkeit abschätzen lassen (Abb. 14). Man sieht a), daß die sich nach Nitrendipininjektion einstellenden SNGFR-Werte, sowie abgeschwächter Wirksamkeit des TGF-Mechanismus (verminderte "magnification") und verminderter Rückresorption bis zum frühdistalen Tubulus, die durch Feedback-Stimulation niedrigsten erreichbaren Werte darstellen. b) Bei Wegnahme des Feedbacksignals steigt die SNGFR auf

Werte an, die nicht signifikant verschieden von den Werten sind, die in Kontrolltieren beobachtet werden.

Diese Ergebnisse sind in guter Übereinstimmung mit Beobachtungen von Müller-Suur, Gutsche und Schurek (66) sowie mit Messungen von Ichikawa und Mitarbeitern (40). Ichikawa und Mitarbeiter fanden nämlich nach Gabe von Verapamil glomeruläre Kapillardrucke, wie sie normalerweise unter closed-loop Bedingungen gemessen wurden. Die vorliegenden Befunde lassen dabei vermuten, daß dieser unter Verapamil beobachtete glomeruläre Kapillardruck bereits den mittels Feedback-Stimulation maximal erreichbaren minimalen Kapillardruck darstellt, während der unter Kontrollbedingungen gemessene glomeruläre Kapillardruck vermutlich durch Steigerung des Feedback-Signals weiter senkbar gewesen sein dürfte. Dies folgt auch aus stop-flow Druck-Messungen von Müller-Suur, Gutsche und Schurek. Diese Autoren beobachteten in Nephren, deren TGF-Mechanismus durch hohe Schleifenperfusion maximal stimuliert war, einen Anstieg des stop-flow-Druckes, wenn i v. Verapamil infundiert wurde. Bei eliminiertem Feedback-Signal war der stop-flow Druck dagegen nicht signifikant zu erhöhen. Geht man von den bereits erwähnten Beobachtungen aus, wonach Ca^{++} -Antagonisten die Fähigkeit von Widerstandsgefäßen zu dilatieren begünstigen, während sie die Fähigkeit zur myogenen Konstriktion blockieren, so lassen sich diese Beobachtungen sehr leicht im Sinne der eingangs aufgestellten Arbeitshypothese deuten: Die konstringierende Komponente der sog. myogenen Autoregulation wird durch Depolarisation der glatten Muskeln bzw. eine damit verbundene Änderung der

intrazellulären (Zytosol) Ca^{++} -Konzentration vermittelt (41,56). Die organischen Ca^{++} -Antagonisten wie Verapamil, Nifedipine und Nitrendipin hemmen die durch Membrandepolarisation auslösbare Kontraktion der glatten Muskulatur, indem sie die sog. potential dependent channels (PDC) und dadurch den Ca^{++} -Einstrom in die Zellen blockieren (54). Der Vollständigkeit halber sei angefügt, daß es außer den sog. PDC auch durch Rezeptorbesetzung vermittelte Ca^{++} -Kanäle (ROC: receptor operated Ca^{++} -channel) geben könnte, die bei niedriger Konzentration organischer Ca^{++} -Blocker, bei denen die PDC schon blockiert werden, noch nicht gehemmt werden können (17). Solche ROC werden durch vasoaktive Hormone (Noradrenalin, Angiotensin II) stimuliert. Da nun der durch sog. "potential dependent channels" (PDC) auslösbare Ca^{++} -Einstrom von der Depolarisation der Gefäßmuskeln abhängig ist (16,110), erscheint es plausibel, daß die dilatierende Wirkung von Ca^{++} -Antagonisten um so mehr ausgeprägt ist, je höher der basale Tonus des Gefäßes ist, bzw. daß unter den gegenwärtigen experimentellen Bedingungen die Nitrendipin die Widerstandsgefäße der Rattenniere nur wenig dilatierte, da unter den üblichen Mikropunktionsversuchsbedingungen und der dabei angewandten Narkose der Blutdruck im unteren Autoregulationsbereich der Nierendurchblutung (100-110 mm Hg) liegt, in dem die Nierenwiderstandsgefäße sowieso fast vollständig dilatiert sein dürften (siehe Abb. 6 in der Arbeitshypothese). In Hypertensionsrattennieren ist der Tonus der Widerstandsgefäße über die Norm erhöht. Nimmt man nun an, daß unter diesen Bedingungen die zwei Kanaltypen (PDC und ROC) in

den präglomerulären Gefäßen und den vasa afferentia vermehrt stimuliert sind als in den vasa efferentia, dann sollte Nitrendipin vor allem an den vasa afferentia eine drastische Dilatation verursachen, während die vasa efferentia relativ konstringierbar bleiben, weshalb die GFR und die Nierendurchblutung trotz eines maximal stimulierten TGF-Mechanismus ansteigen und zwar an hypertensiven Ratten wegen der geringeren Blutdrucksenkung nach Nitrendipin wesentlich ausgeprägter als in normotensiven Tieren (58). Blutdruckabfall sowie die prä- und postglomeruläre Vasodilatation würden zudem erklären, warum 1) bei Ausschaltung des tubuloglomerulären Feedbacksignals und anschließender Gabe von Ca^{++} -Antagonisten der glomeruläre Kapillardruck nur geringfügig abfällt, 2) die maximale Stimulierbarkeit des TGF-Mechanismus abnimmt (Hemmung der kooperativen präglomerulären Vasokonstriktion) und schließlich 3) trotz stärkerer Stimulation des TGF-Mechanismus in Folge einer gleichzeitig von Ca^{++} -Antagonisten verursachten Hemmung der Kochsalz- und Wasser-Resorption proximal von der macula densa, die GFR nicht abfällt, sondern eher ansteigt (siehe Tab. 6). Wie Abb. 14 zeigt, sind diese Überlegungen in der Tat für die Deutung der erhobenen Befunde anwendbar. Wenn man nämlich mit diesen Annahmen nach dem eingangs diskutierten Modell sowie dem Modell von Deen, Robertson und Brenner (22) die bei ausgeschaltetem TGF bzw. bei maximal stimuliertem TGF zu erwartenden SNGFR-Werte vorher berechnet (Abb. 19), stimmen diese Werte bzw. die daraus ableitbare Feedbackkurve recht gut mit der experimentell ermittelten Kurve überein. Nitrendipin

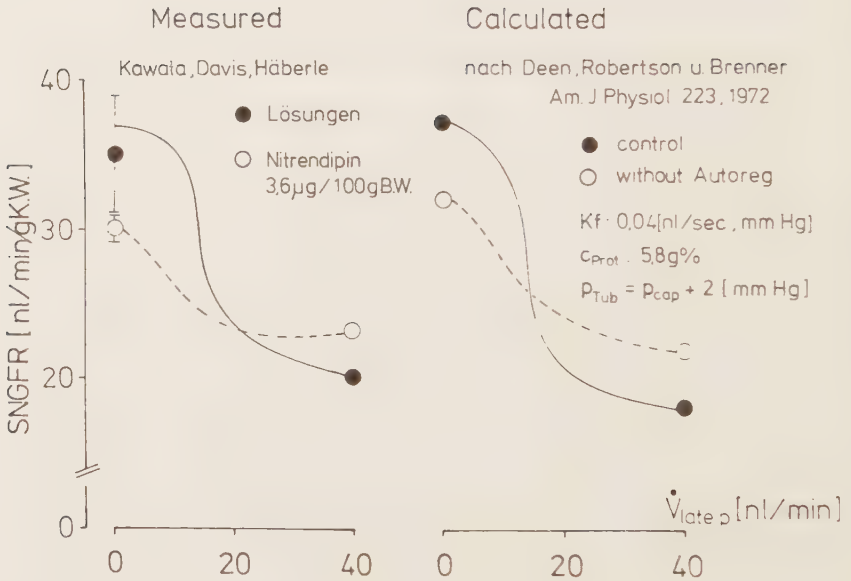


Abb.19. Vergleich der virtuellen tubuloglomerulären Feedbackkurve. Im linken Bild sind die gemessenen Werte nach Injektion von Lösungsmittel (PEG 50 μ l/100gKG) und Nitrendipin (3,6 μ g/100gKG) angegeben. Im rechten Bild sind die nach Deen, Robertson und Brenner (22) berechneten SNGFR-Werte unter Kontrollbedingungen bzw. ohne präglomeruläre Autoregulation angegeben. (siehe Anhang)

hemmt offenbar die Natriumresorption proximal vom macula densa Segment (siehe Tab. 6). Dieser Befund ist in Übereinstimmung mit Untersuchungen am Menschen (141) und an Ratten (58).

Ein Vergleich der in Tab. 6 und Tab. 7 gezeigten Daten läßt vermuten, daß diese Hemmung im fröhdistalen Tubulus mit entsprechend hohen Volumenstromstärken ausgeprägter ist, als dies aus dem spätproximalen Inulinkonzentrationsanstieg zu ersehen ist, da wegen der Stromstärkenabhängigkeit die nachgeschalteten Tubulusabschnitte die Hemmung teilweise kompensiert haben dürften.

Wie in Abb. 11 zusammengefaßt ist, ergab die Li-Clearance (C_{Li}), die ein Maß für die Flüssigkeitsresorption im proximalen Tubulus sein soll (102,103,104), keine beweisbare Änderung dieses Parameters und zwar weder nach Injektion von Lösungsmittel noch von Nitrendipin.

Daraus folgen zwei Aussagen: a) Die Hemmung der Natriumresorption am proximalen Tubulus ist so gering, daß sie mit der Li-Clearance-Methode nicht erfaßt werden konnte, b) Lithium wird nicht nur im proximalen Tubulus sondern auch im distalen Tubulus resorbiert (siehe auch unten).

Der natriuretische Effekt von Ca^{++} -Antagonisten ist in hypertensiven Ratten viel deutlicher. So berichteten MacLaughlin et al. (58), daß nach Gabe von Verapamil nicht nur die GFR sondern auch die fraktionelle Natriumexkretion

zunahmen, während sie bei normalen Ratten ähnlich wie in dieser Arbeit, fast unverändert blieben. Aus diesem und den vorliegenden Beobachtungen wäre dann zu folgen, daß die bei normalen Bedingungen, wie in unseren Beobachtungen erfolgende geringe Zunahme des distalen NaCl-Loads durch eine entsprechend höhere Resorption im Sammelrohrbereich kompensiert wurde, wie dies z.B. auch mit Azetazolamid beobachtet wird (18).

2. Das Verhalten des TGF-Systems in akut volumenexpandierten Ratten.

Akute Vergrößerung des extrazellulären- bzw. des Plasmavolumens führt zu einer generalisierten massiven Vasodilatation auch im Bereich der Niere. Dadurch kommt es zu einem erheblichen Anstieg der Nierendurchblutung um etwa 70% (81). Parallel dazu steigen das aus dem Inulingehalt der distalen Tubulusflüssigkeit gesammelte SNGFR um etwa 20%, das Gesamtnierenfiltrat um etwa 40%, der glomeruläre Kapillardruck um 15% und der intratubuläre Druck um 15% an. Interessanterweise fanden, wie Tab. 2 zeigt, alle Autoren (mit Ausnahme von Ploth et al.) SNGFR-Werte, die, wenn diese unter Ausschaltung der tubuloglomerulären Feedback-Wirkung gemessen wurden, nahezu doppelt so hoch waren, wie unter hydropenischen Kontrollbedingungen. (Ähnliches galt auch für die glomeruläre Durchblutung, die aus der Proteinkonzentration im efferenten glomerulären Blut unter Einschluß des tubuloglomerulären Feedbackmechanismus und aus der SNGFR während ausgeschlossenen Feedbackmechanismus ermittelt wurde). Experimentell

Clearance data of acutely volume expanded rats

	Control	↓ inf.	~ 60 min	~ 120 min	~ 180 min	~ 240 min
ABP mm Hg	119 ± 9 (31)		124 ± 12,8 (32)	117,7 ± 11,9 (35)	114,1 ± 12,2 (31)	111,1 ± 13,4 (21)
$\dot{V}$ μ l/min/gKw	3,41 ± 0,9 (28)		*43,0 ± 20,0 (33)	*24,5 ± 15,3 (31)	16,1 ± 14,0 (29)	13,2 ± 10,4 (19)
GFR $\cdot$ ml/min/gKw	1,18 ± 0,22 (17)		1,56 ± 0,49 (25)	1,45 ± 0,39 (26)	1,43 ± 0,40 (23)	1,46 ± 0,40 (15)
$\dot{V}_{Na}$ μ mol/min/gKw	0,048 ± 0,019 (15)		*6,06 ± 2,76 (24)	*2,92 ± 1,63 (23)	*2,07 ± 1,49 (21)	*1,82 ± 1,33 (17)

(* $p < 0,05$)

Tab. 11. Nierenfunktion vor (control) und nach akuter isoonkotischer Volumenexpansion mit plasmahaltiger Ringer-Lösung (4,5 %KG). Der Pfeil zeigt den Zeitpunkt der Injektion an. Angegeben sind Mittelwerte $\pm$ SD. Die bei isoonkotischer akuter Volumenexpansion ermittelten Werte wurden jeweils mit den vor der Injektion gemessenen Werten verglichen.

erzeugte Blutdruckschwankungen (Steigerung und Senkung) verursachen unter Frei-Fluß-Bedingungen (d.h. während wirksamer Feedbackregulation) nur geringe Änderungen des glomerulären Kapillardrucks; das System ist also immer noch in der Lage, die GFR relativ vollständig autozuregulieren (Tab. 1). (Auch die FF dieser Glomeruli ändert sich dabei wenig). Dasselbe gilt, wenn die Wirkung des tubuloglomerulären Feedbackmechanismus eliminiert wird und der arterielle Druck gesenkt wird. Eine Erhöhung des Blutdruckes führt aber zu einer proportionalen Steigerung der SNGFR (23,84). Offenbar kann also das System auch ohne die Mitwirkung des tubuloglomerulären Feedbacksystems bei Senkung des arteriellen Druckes noch weiter dilatieren, bei Steigerung des Blutdruckes aber nicht mehr ausreichend konstringieren. Da aber unter diesen Bedingungen bei wirksamer tubuloglomerulärer Feedbackregulation der glomeruläre Kapillardruck nur wenig ansteigt, ist weiter zu vermuten, daß unter diesen Bedingungen der tubuloglomeruläre Feedbackmechanismus in GFR-Bereichen wirksam ist, bei denen das System unter normalen Bedingungen längst austitriert ist. Um diese Vorhersagen zu überprüfen, wurden Ratten akut um etwa 30% ihres Plasmas und Extrazellulärvolumens expandiert, indem ihnen hypoonkotische Plasmalösung infundiert wurde (siehe "Plasmavolumenmessung"). Dies führte, wie die Tab. 11 zeigt, zu folgenden Veränderungen der renalen Volumen- und NaCl-Ausscheidung dieser Tiere: Nach Volumenexpansion steigt die GFR von $1,18 \pm 0,22$ auf $1,56 \pm 0,49$ ml/min g NG an. Gleichzeitig erhöhen sich das Harnminutenvolumen von $3,41 \pm$

0,9 auf $43,0 \pm 20,0 \mu\text{l/min g NG}$ und die Natriumexkretion von $0,073 \pm 0,036$ auf $6,06 \pm 2,76 \mu\text{M/min/g NG}$. Die Ergebnisse der Volumenexpansion auf den tubuloglomerulären Feedbackmechanismus sind in Abb. 20 zusammengefaßt. Man sieht, daß Volumenexpansion die Feedback-Kurve gegenüber den Kontrollen sowohl nach oben wie nach rechts verschoben hat. Und da ja, wie Abb. 21 zeigt (39), Tubulusflüssigkeit dieser Tiere und Ringerlösung, wenn sie in die Henlesche Schleife dieser Tiere infundiert werden, den Feedback-Mechanismus praktisch in gleicher Weise stimulieren, und da ferner die aus der distalen Tubulusflüssigkeit ermittelten SNGFR-Werte auf der Feedback-Kurve liegen müssen, läßt sich mit Hilfe dieser Kurven der "operating point" für diese Bedingung ermitteln. Danach hat die akute Volumenexpansion nicht nur zu einer Verschiebung der Feedback-Kurve nach rechts und nach oben geführt, sondern auch zu einer praktisch vollständigen Hemmung der Volumenrückresorption im Bereich der proximalen Konvolute, so daß die unter diesen Bedingungen auftretende glomeruläre Filtrationsrate Ausdruck sowohl einer verlagerten Feedback-Kurve wie einer veränderten Resorption durch das proximale Tubulusepithel ist. Da derartige Verschiebungen, wie in der Diskussion noch gezeigt wird, auch unter anderen Bedingungen zu beobachten sind, liegt nahe, daß diese Verschiebung etwas Systematisches ist, bzw. daß sie auf einen grundsätzlichen Mechanismus zurückzuführen ist.

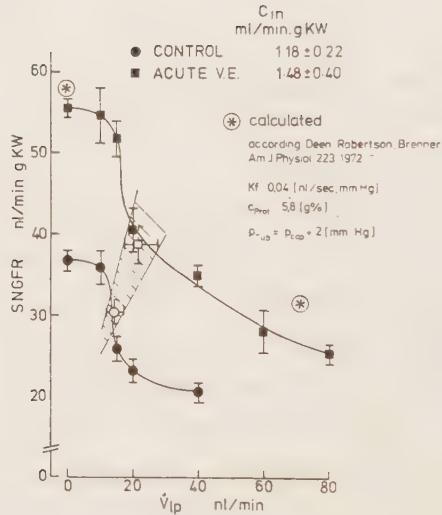


Abb. 20. Abhängigkeit der SNGFR von der spätproximalen Stromstärke ($\dot{V}_{lp}$) in normalen Ratten [●] und akut isoonkotisch volumenexpandierten Ratten [■]. Die offenen Symbole zeigen die jeweils im distalen Tubulus ermittelten SNGFR-Werte bzw. die für den spätproximalen Tubulus errechnete Stromstärke an. Die Schraffierung stellt den größtmöglichen Abweichungsbereich der Werte dar. Angegeben sind Mittelwerte $\pm$ SEM. Die Sterne (*) zeigen die nach Deen, Robertson und Brenner (22) berechneten SNGFR-Werte bei Feedbackmechanismus an. (siehe Anhang.)

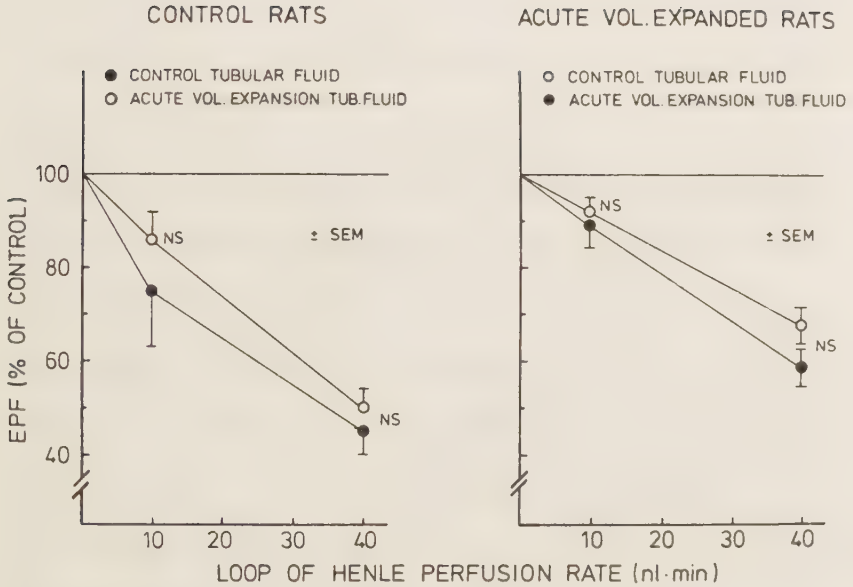


Abb.21. Abhängigkeit der EPF (frühproximale Stromstärke) von der Perfusionsrate in der Henleschen Schleife in normalen Ratten (linkes Bild) und in akut isoonkotisch volumenexpandierten Ratten (rechtes Bild). Angegeben sind Mittelwerte $\pm$ SEM.

Die gewählten experimentellen Eingriffe in die renale Hämodynamik beeinflussen nicht nur die glomeruläre Filtrationsdynamik sondern auch die Fähigkeit des Epithels des proximalen Tubulus und der Henleschen Schleife, das Glomerulumfiltrat zurückzuresorbieren. So geht die akut durchgeführte Volumenexpansion mit einer Abnahme des absoluten und mehr noch der prozentualen Rückresorptionsrate des Glomerulumfiltrates im Bereich des proximalen Konvolutes einher, sowie mit einer deutlichen Abnahme der prozentualen, aber einer Zunahme der absoluten NaCl-Resorption in den Henleschen Schleifen (21,50,52,97). Gleichzeitig wurde die Feedback-Kurve nach rechts oben verschoben, wobei ein entsprechender Zuwachs des Schleifenloads die SNGFR etwas weniger stark ändert (weniger Steilheit der Feedbackkurve) wie unter Kontrollbedingungen, andererseits aber der vom TGF-Mechanismus kontrollierte Bereich der SNGFR (Amplitude, Δ SNGFR) zugenommen hat (Abb. 20). Mithin hat also die akute Expansion des ECR sowohl den Regulationsbereich des tubuloglomerulären Feedbacks wie das ihn steuernde Signal (Volumenrückresorption) verstärkt. Derartige Verschiebungen wurden auch von anderen Autoren beobachtet (79,81). Interessanterweise besteht zwischen der Höhe der SNGFR bei ausgeschaltetem oder nur gering aktiviertem tubuloglomerulären Feedbacksystem (Perfusion der Henleschen Schleife mit 5 und 15 μ l/min) ein signifikanter Zusammenhang, wie dies auch nach den Beobachtungen von Robertson et al. (86) zu erwarten ist. In Kontrolltieren besteht dieser Zusammenhang nicht. Diese Verschiebungen der Feedbackkurve könnten mit zwei Prozessen in

ursächlichem Zusammenhang stehen. Wegen der proportionalen Abhängigkeit der SNGFR-Werte vom systemischen Blutdruck bei inaktivierten oder nur wenig aktiviertem tubuloglomerulären Feedbacksystem ist zu vermuten, daß die Volumenbelastung primär das präglomeruläre Gefäßsystem der Niere dilatiert hat, vermutlich auf Grund des mit der Volumenbelastung verbundenen Anstiegs des interstitiellen Druckes (114). Dafür spricht auch der von anderen Autoren (Tab. 2) unter ähnlichen Bedingungen beobachtete Anstieg des stop-flow Druckes und der (trotz Aktivierung der Feedbackschleife) unter Frei-Fluß-Bedingungen meßbare erhöhte glomeruläre Kapillardruck sowie andererseits die Theorie der myogenen Autoregulation. Dementsprechend könnte die Zunahme des über das macula densa Signal regulierbaren Bereichs der SNGFR (Ausweitung der Feedbackkurve nach rechts) einfach darauf zurückzuführen sein, daß dilatierte Arteriolen (vas afferentia) über einen weiteren Bereich konstringierbar sein sollten als Gefäße mit normalem Durchmesser, während die Verschiebung der Feedbackkurve nach oben durch die massive präglomeruläre Vasodilatation erklärt werden könnte.

Die Abflachung der Feedbackkurve, wie sie von Moore et al. (63) und Persson et al. (79) berichtet wurde, wäre dann Folge eines mehr oder weniger ausgeprägten Blutdruckabfalls, wie er oft nach drastischer Abnahme des kolloidosmotischen Druckes beobachtet wird, denn in diesen Arbeiten wurde der extrazelluläre Raum mit kolloidfreien Lösungen (0.9% NaCl bzw. Ringerlösung) expandiert. Es sei angeführt, daß diese Vorstel-

lungen die Beobachtung von Persson besser erklären können (78), wonach die Perfusion der peritubulären Kapillaren mit hypo-onkotischer Lösung zur Abschwächung der "TGF-sensitivity" führen, während hyperonkotische Lösungen die "TGF-sensitivity" gegenüber den Kontrollen verstärken, weshalb Persson spekulierte, daß der interstitielle (hydrostatische) Druck ein wichtiger den TGF-Mechanismus steuernder Faktor sei (79). Allerdings müßten zur endgültigen Bestätigung einer solchen Erklärung von Perssons Hypothese die Lage der Feedbackkurve bei vermindertem systemischen kolloidosmotischen Druck und bei verschiedenen Blutdruckwerten bestimmt werden, denn die hier angewandte Methode der Volumenexpansion verursachte keine wesentliche Änderung des onkotischen Druckes im arteriellen Blut (Abb. 9).

Der Vollständigkeit halber ist zu erwähnen, daß neben der hier diskutierten Erklärung für die Veränderung und Verschiebung der Feedbackkurve bei verschiedenen Formen der Plasmaexpansion noch andere Parameter in Betracht zu ziehen sind, wie z.B. Veränderungen des Kf-Wertes (12), Veränderungen im Zusammenwirken von vas afferens und vas efferens sowie Veränderungen im paracrinen Anteil des juxtaglomerulären Apparates, wenngleich Veränderungen dieser Parameter in ihrer Wirkung sicherlich hinter den hier diskutierten Veränderungen der präglomerulären Vasomotorik zurückstehen dürften. Dies ergibt sich u.a. aus der guten Übereinstimmung der mit diesem Modell vorausberechneten SNGFR-Werte bei Ausschaltung und bei maximaler Stimulation

des tubuloglomerulären Feedbackmechanismus und den experimentell ermittelten Werten (Abb. 20).

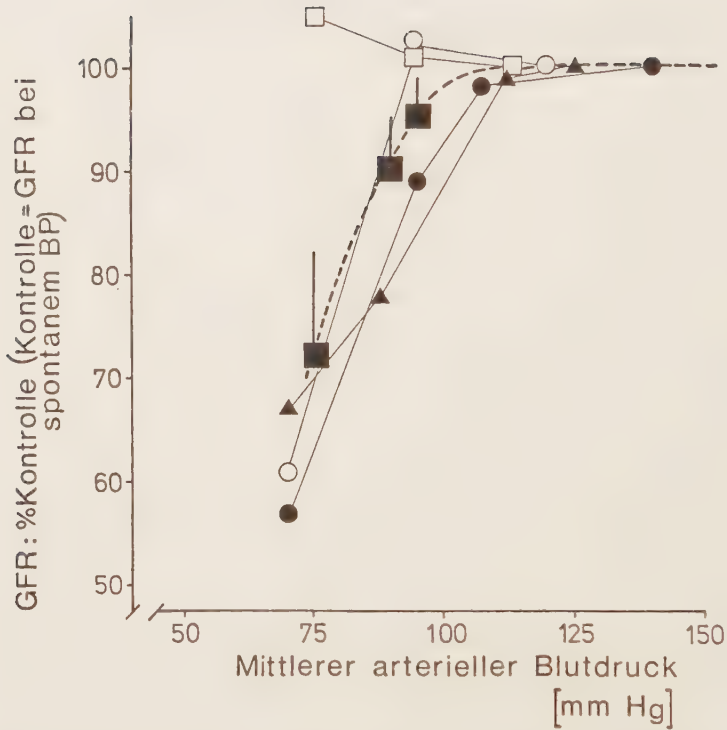


Abb.22. Autoregulation der GFR in salzreich ernährten Ratten bei Blutdrucksenkung. (100% = GFR bei spontanem Blutdruck) Die Linien verbinden die zusammengehörenden Messwerte aus jeweils einem Versuchstier.

3. Untersuchungen an chronisch kochsalzbelasteten Tieren.

In chronisch salzreich ernährten Ratten ist zwar, wie diese Experimente erneut bestätigen, die Wirksamkeit des tubuloglomerulären Feedbackmechanismus durch ein in der Tubulusflüssigkeit auftretendes Prinzip praktisch ausgeschaltet. Trotzdem sind diese Nieren zur Autoregulation befähigt (siehe Abb. 22). Daraus folgt, daß die Autoregulation der GFR nicht ausschließlich durch die Wirkungsweise des tubuloglomerulären Feedbackmechanismus zu erklären ist.

Ein Vergleich der unter diesen Bedingungen mit Ringerlösung messbaren Feedbackkurve mit einer solchen, die unter Normalbedingungen gemessen wurde, zeigt eine praktisch vollständige Übereinstimmung abgesehen davon, daß die Kurve nach abwärts verschoben ist (Abb. 17). Also folgt, daß die chronische Kochsalzbelastung den Feedbackmechanismus selbst, d.h. also die funktionellen Eigenschaften des Feedback-Apparates nicht wesentlich verändert hat.

Schoor und Mitarbeiter (93) beobachteten an ähnlich behandelten Ratten einen ähnlichen glomerulären Kapillardruck wie in normal ernährten Tieren, so wie man das aus der Vergleichbarkeit der unter beiden Bedingungen aus der distalen Tubulusflüssigkeit ermittelten SNGFR-Werte auch erwarten sollte. Da aber in normal ernährten Tieren dieser glomeruläre Kapillardruck Folge einer durch den TGF-Mechanismus vermittelten Vasokonstriktion im Bereich des vas afferens ist (bei Ausschaltung des TGF-Mechanismus steigt der glomeruläre Kapil-

lardruck an und das vas afferens dilatiert) und da auch die Nierendurchblutung (sowie die glomeruläre Durchblutung) in beiden Gruppen sehr ähnlich ist folgt wiederum,

a) daß die in Normaltieren durch den TGF-Mechanismus vermittelte präglomeruläre Vasokonstriktion in den Kochsalz-belasteten Ratten durch andere Mechanismen übernommen worden sind, und daß

b) diese präglomerulären Mechanismen zur Autoregulation befähigt sind.

Da wiederum der präglomeruläre Kapillardruck an normal ernährten Tieren bei Wegnahme des Feedbacksignals nur wenig ansteigt und darüberhinaus bei experimentell verursachten Blutdruckschwankungen teilweise oder gar vollständig autoreguliert bleibt, folgt ferner, daß dieser präglomeruläre nicht TGF-vermittelte Autoregulationsmechanismus auch unter Normalbedingungen wirksam ist. Dieser Mechanismus sollte (siehe auch unten) nach den Beobachtungen Gilmores (33) dem myogenen Autoregulationsmechanismus entsprechen.

4. Vorhersagen aus dem Doppelregulationsmodell und deren Übereinstimmung mit experimentell erhobenen Beobachtungen.

Die Anordnung zweier hintereinandergeschalteter autonomer Widerstandsregulationsmechanismen hat notgedrungen nach den Gesetzen der Strömungsdynamik im Falle eines myogenen-autoregulierten Systems Rückwirkungen des einen Systems auf das andere zur Folge (siehe Einleitung: Arbeitshypothese),

die wiederum für Form und Lage der sog. Feedback-Kurve (Abhängigkeit des SNGFR von der spätproximalen Stromstärke) und damit auch die Einstellung der glomerulären Filtrationsrate bestimmend sind. Das letztere folgt, da ja im Falle einer Hintereinanderschaltung von myogen autoregulierenden Widerstandsgefäßabschnitten und paracrin, über den TGF-Mechanismus regulierten Gefäßabschnitten, eine TGF-vermittelte Änderung des glomerulären Kapillardruckes bzw. der SNGFR immer ein Ausdruck für die Rückwirkung der feedback-bedingten Veränderung des vas afferens Druckmessers auf die (wirkungsvolleren) proximalen Abschnitte der renalen Widerstandsgefäße und deren parallele autonome autoregulative Antwort ist. Daß Veränderungen dieser autonomen autoregulativen Antwort Rückwirkungen auf die Abhängigkeit der SNGFR vom tubulären Feedbacksignal haben müssen, ist in den hier untersuchten Beispielen tatsächlich ableitbar.

a) In chronisch kochsalzbelasteten Tieren ist der Widerstand des präglomerulären zur myogenen Autoregulation befähigten Gefäßbettes gegenüber der Norm erhöht, das autoregulative Verhalten aber der Norm entsprechend. Bei unveränderter Funktion des juxtaglomerulären Apparates sollte dementsprechend die Aktivierung des TGF-Mechanismus zu einer im Prinzip gleichen aber auf niedrigerem Niveau erfolgenden Senkung der SNGFR führen. Dies ist der Fall.

b) Hemmt man dagegen den myogenen Autoregulationsmechanismus, wie dies mit Hilfe von Ca^{++} -Antagonisten möglich ist, sollte

eine Senkung der SNGFR durch Aktivierung des TGF-Mechanismus nur noch abgeschwächt möglich sein.

c) Wird dagegen durch akute Volumenexpansion das präglomeruläre Gefäßsystem dilatiert (Ca^{++} -Antagonisten vermindern den "Basaltonus" der Gefäße wesentlich weniger), so steigt die GFR exzessiv an, wenn sie nicht vom TGF-Mechanismus kontrolliert wird. Dieser Anstieg und die gleichzeitige Hemmung der Rückresorption des Glomerulumfiltrates aktivieren den tubuloglomerulären Rückkopplungsmechanismus in einem Ausmaß, das ausreicht, um den größten Teil dieser präglomerulären Vasodilatation zu kompensieren, so daß die ursprüngliche Verdoppelung der GFR auf einen nur 1,2-fachen Anstieg reduziert wird. Die durch die Vasodilatation erfolgte Beeinträchtigung der myogenen Autoregulation (siehe auch "Vasodilatation durch Kolloid-Lösungen") könnte darüberhinaus die Abflachung der Feedbackkurve (EPF %) erklären, da bei Feedback-vermittelter Konstriktion des vas afferens die myogen autoregulative Konstriktion der proximal davon gelegenen Abschnitte geringer ist.

Das hier diskutierte Modell erklärt zwanglos die Beobachtungen Perssons (79) und die daraus abgeleiteten Hypothesen. Danach führen Änderungen des peritubulären kolloidosmotischen Druckes im Bereich des frühproximalen Tubulus zu einer parallelen Veränderung der Empfindlichkeit des tubuloglomerulären Feedbackmechanismus, weil über diese der interstitielle Druck

variiert und - so schlug Persson vor - dadurch die Empfindlichkeit des juxtaglomerulären Apparates auf das macula densa Signal zunähme. Abgesehen davon, daß diese Hypothese nicht erklären kann, wieso bei akuter Volumenexpansion die Kontrolle des GFR durch vermehrte Einbeziehung des tubuloglomerulären Feedback-Mechanismus erfolgt, ist der von Persson erhobene Befund zwanglos durch die Auswirkungen von Veränderungen des interstitiellen Druckes auf die myogene Autoregulation der präglomerulären Widerstandsgefäße und die notwendige Mitwirkung dieses Mechanismus bei der tubuloglomerulären Feedback-vermittelten Regulation des vas-afferens-Widerstandes zu erklären. Gelegentliche Abflachungen der Feedbackkurven wären dann die Folge eines Blutdruckabfalles, auf Grund dessen die SNGFR bei nicht - oder nur wenig stimuliertem TGF-Mechanismus trotz massiver präglomerulärer Vasodilatation nur unzureichend ansteigt. Der hier diskutierte Mechanismus widerspricht also älteren Vorstellungen, wonach eine Volumenbelastung des Organismus primär die Regulationseigenschaften des juxtaglomerulären Apparates verändert (24,63,67,88) (Resetting des TGF) und diese Veränderung dann trotz verminderter Resorption des Glomerulumfiltrates eine erhöhte Nierendurchblutung und eine erhöhte glomeruläre Filtrationsrate zuläßt.

5. Ausblick:

Der hier vorgeschlagene Mechanismus könnte u.U. die bis jetzt scheinbar miteinander nicht zu vereinbarenden Beobachtungen erklären, wonach einerseits eine Senkung des renalen Perfu-

sionsdruckes (mit entsprechender kompensatorischer Vasodilatation) zu einer massiven renalen Reninfreisetzung führt (2,3,27,28,36,92) und umgekehrt eine Steigerung der macula densa - Stromstärke mit entsprechender Senkung der SNGFR (Zunahme des präglomerulären Strömungswiderstandes) ebenfalls eine lokale Aktivierung von Renin im Bereich des entsprechenden Glomerulus verursacht (31,32,89,99,108,109). In beiden Fällen wird ein Abfall des glomerulären Kapillardruckes verursacht, der, wenn die darüberhinaus postglomerulären Widerstandsgefäße ebenfalls noch geringfügig autoregulieren zu einer Vasodilatation und damit zu einem weiteren Abfall des postglomerulären Kapillardruckes führen würde. Dieser, beiden Prozesse gemeinsame Vorgang könnte dann über einen unbekannten Mechanismus, der gegenwärtig mit dem Begriff "Barorezeptor" belegt ist, eine Aktivierung von Renin zur Folge haben, die über eine vermehrte Aktivierung von AII der postglomerulären Vasodilatation entgegenwirken könnte. Im Sinne dieser Hypothese haben Edwards et al. (26) an in vitro perfundierten glomeruli eine präferentielle Wirkung des AII auf das efferens gefunden, am vas afferens war AII weniger wirksam. Außerdem wurde eine solche (pharmakologische) Wirkung von AII auf den efferenten Gefäßwiderstand (Abfall von SNGFR und Anstieg des glomerulären Kapillardruckes in salzreich ernährten Ratten) von Schoor und Mitarbeiter (93), Blantz et al. (10) und Meyers et al. (68) in situ nachgewiesen. Diese Annahme steht nicht im Widerspruch zu Beobachtungen mit Converting-Enzyme-Inhibitoren und AII-Antagonisten (73,74,82,83,98), die einen Anstieg des SNGFR bei ausgeschal-

tetem TGF-Mechanismus** und eine Abnahme der GFR-senkenden Wirkung der Schleifenstromstärke verursachen. Denn nach dem vorliegenden Modell rufen ja die Wirkungen des TGF-Mechanismus auf die prä- und postglomerulären Arteriolen (vas afferens, vas efferens) über den myogenen Autoregulationsmechanismus eine parallele Veränderung der weiter vor- und nachgeschalteten Widerstandsgefäße hervor. Wenn also die Wirkung von AII auf das vas afferens und vas efferens vermindert oder aufgehoben wird und diese Gefäßabschnitte dilatieren, dann muß auch das präglomeruläre System dilatieren mit der Folge, daß Nierendurchblutung und GFR entsprechend ansteigen. Dieser Widerstandsabfall wird dann zwar z.T. durch die (abgeschwächte) Wirkung des TGF-Systems aufgefangen; Nierendurchblutung und GFR bleiben jedoch (bei gegebener Schleifenstromstärke) erhöht. Andererseits sollte bei ausgeschaltetem TGF-Signal, da ja die präglomerulären Widerstände bereits vermindert sind, der glomeruläre Kapillardruck nur wenig ansteigen (75,84). Es sei erwähnt, daß eine präglomeruläre Vasodilatation nach Gabe von converting-enzyme-Inhibitoren oder nach AII-Antagonisten am Modell der hydronephrotischen Niere neuerdings tatsächlich beschrieben wurde. In diesem Sinne wären auch die Beobachtungen mit Aprotinin und ebenso mit Cyclooxygenase-Hemmern (Hemmung der PGF-Bildung, weniger Renin-Bildung: Kf-Erhöhung und Widerstandsabnahme) zu erklären.

**Dieser Anstieg ist z.T. auf den Wegfall der "Kf-Wirkung" von AII zu erklären. Der stop flow Druck bleibt praktisch gleich.

Zusammenfassung

Um die Widersprüche zwischen den beiden Hypothesen über die Autoregulation der Nierendurchblutung und der glomerulären Filtrationsrate (GFR) - nämlich der sog. tubuloglomerulären Feedbackhypothese und der Hypothese eines "myogenen Autoregulationsmechanismus" - aufzulösen, wurden an Ratten mit Hilfe von Mikropunktions- und Mikroperfusionsexperimenten zwei Fragen untersucht: 1) Wie ändert sich der Einfluß des tubuloglomerulären Feedbackmechanismus auf die glomeruläre Filtration, wenn die Wirksamkeit des hypothetischen myogenen Mechanismus durch akute Vergrößerung des interstitiellen Volumens herabgesetzt oder durch Ca^{++} -Antagonisten gehemmt wird.

2) Wie ändert sich der Einfluß des "myogenen" Mechanismus auf die GFR, wenn der tubuloglomeruläre Feedbackmechanismus durch chronische Kochsalzbelastung der Versuchstiere gehemmt wird.

ad 1) Ca^{++} -Antagonisten verändern die Abhängigkeit der glomerulären Filtrationsrate von der Volumenstärke in der Henleschen Schleife, bzw. den Bereich innerhalb dessen die GFR vom tubuloglomerulären Feedbackmechanismus kontrolliert werden kann. Da Ca^{++} -Antagonisten gleichzeitig die NaCl- und Flüssigkeitsresorption proximal von der macula densa hemmen, wird die verminderte Abhängigkeit der GFR von der Schleifenstromstärke durch eine Vergrößerung des Signales kompensiert, das den tubuloglomerulären Feedbackmechanismus stimuliert, so daß die GFR unverändert bleibt.

Akute Volumenexpansion verändert die Empfindlichkeit des tubuloglomerulären Feedbackmechanismus auf Änderungen der Volumenstromstärke gegenüber Kontrolltieren wenig. Der Bereich, innerhalb dessen der tubuloglomeruläre Feedbackmechanismus die GFR kontrollieren kann, wird dagegen erheblich vergrößert. Diese Veränderungen verhindern, daß die GFR auf exzessiv hohe Werte ansteigt, auf die sie ansteigen würde, wenn der tubuloglomeruläre Feedbackmechanismus wirkungslos wäre.

In Ratten, deren tubuloglomerulärer Feedbackmechanismus durch chronische Kochsalzbelastung (1-2 Wochen) über einen Hemmstoff in der Tubulusflüssigkeit gehemmt wurde, bleibt die GFR und dessen Unabhängigkeit von systemischer Blutdruckänderung gegenüber einer Kontrollgruppe praktisch unverändert. Das Plasmavolumen wurde dagegen durch die Kochsalzbelastung bei unveränderter Eiweißkonzentration um etwa 50% vergrößert. Aktivierung des tubuloglomerulären Feedbackmechanismus durch Perfusion von Henleschen Schleifen einzelner Nephronen mit Flüssigkeiten ohne Feedbackhemmstoff ergaben eine gegenüber normalen Tieren unveränderte, jedoch nach abwärts verschobene Feedbackkurve.

Diese Beobachtungen lassen sich zwanglos mit einer Hypothese erklären, die auch die Widersprüche zwischen der tubuloglomerulären Feedbackhypothese und der "myogenen Autoregulationshypothese" aufheben. Danach besteht das Gefäßsystem der Niere aus zahlreichen wohl im Bereich der a.a. interlobularen

und den arteriolae afferentes zu lokalisierenden Strömungswiderständen, die bei Blutdruckänderungen autonom die Durchblutung und damit das Druckprofil längs dieser Gefäßabschnitte konstant halten. Ein unmittelbar vor dem glomerulus gelegener Strömungswiderstand wird über den tubuloglomerulären Feedbackmechanismus reguliert. Veränderungen dieses Widerstandes verursachen (nach den Kirchhoffschen Regeln) gleichsinnige Veränderungen der mehr präglomerulär liegenden autonom regulierenden Widerstände, so daß die damit erzielten Veränderungen der GFR Ausdruck eines Zusammenwirkens beider Systeme sind. Dabei wird - zumindest unter normalen Bedingungen - das Phänomen der Autoregulation von GFR und Nierendurchblutung praktisch vollständig von den präglomerulär lokalisierten autonom regulierenden Widerständen bewirkt, die Höhe der GFR und der Nierendurchblutung dagegen vom tubuloglomerulären Feedbackmechanismus bestimmt.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Andreucci, V.E., Herrera-Acasta, J., Rector, F.C., Seldin, D.W.: Effective glomerular filtration pressure and single nephron filtration rate during hydropenia, elevated ureteral pressure, and acute volume expansion with isotonic saline. *J. Clin. Invest.* 50, 2230 (1971)
2. Bailie, M.D., Rector, F.C., Seldin, D.W.: Angiotensin II in arterial and renal venous plasma and renal lymph in the dog. *J. Clin. Invest.* 50, 119 (1971)
3. Bailie, M.D., Loutzenhiser, R., Mayer, S.: Relation of renal hemodynamics to angiotensin II in renal hilar lymph of the dog. *Am. J. Physiol.* 222, 1075 (1972)
4. Bayliss, W.M.: On the local reaction of the arterial wall to changes of internal pressure. *J. Physiol. London* 28, 220 (1902)
5. Bell, A.J., Lindner, A.: Effects of verapamil and nifedipine on renal function and hemodynamics in the dog. *Renal Physiol.* 7, 329 (1984)
6. Bell, P.D., Reddington, M.: Intracellular calcium in the transmission of tubuloglomerular feedback signals. *Am. J. Physiol.* 245, F295 (1983)
7. Blantz, R.C., Rector, F.C., Seldin, D.W.: Effect of hyperoncotic albumin expansion upon glomerular ultrafiltration in the rat. *Kidney Int.* 6, 209 (1974)
8. Blantz, R.C.: Effect of mannitol on glomerular ultrafiltration in the hydrogenic rat. *J. Clin. Invest.* 54, 1135 (1974)
9. Blantz, R.C., Konnen, K.S., Tucker, B.J.: Glomerular filtration response to elevated ureteral pressure in both the hydropenic and the plasma expanded rat. *Circ. Res.* 37, 819 (1975)
10. Blantz, R.C., Konnen, K.S., Tucker, B.J.: Angiotensin II effects upon the glomerular microcirculation and ultrafiltration coefficient of the rat. *J. Clin. Invest.* 57, 417 (1976)
11. Boknam, L., Ericson, A.-C., Aberg, B., Ulfendahl, H.R.: Flow resistance of the interlobular artery in the rat kidney. *Acta Physiol. Scand.* 111, 159 (1981)
12. Brenner, B.M., Troy, J.L., Daugharty, T.M., Deen, W.M.: Dynamics of glomerular ultrafiltration in the rat. II. Plasma flow dependence of GFR. *Am. J. Physiol.* 223, 1184 (1972)

13. Brody, M.J., Barron, K.W., Feber, J.F., Lappe, R.W., Trapani, A.J.: Effects of nitrendipine and nisoldipine on arterial pressure and regional hemodynamics in the conscious rat. "Nitrendipine", Urban & Schwarzenberg, 271 (1984)
14. Canton, A.D., Stanziale, R., Corradi, A., Andreucci, V.E., Migone, L.: Effects of acute ureteral obstruction on glomerular hemodynamics in rat kidney. *Kidney Int.* 12, 403 (1977)
15. Canton, A.D., Andreucci, N.E.: Glomerular hemodynamics in ureteral obstruction. *Renal physiology recent advances*, 189 (1980)
16. Cauvin, C., Loutzenhiser, R., Van Breemen, C.: Mechanisms of calcium antagonist induced vasodilation. *Ann. Rev. Pharmacol.* 23, 373 (1983)
17. Cauvin, C., Lubeman, S., Cameron, J., Hwang, O., Van Breemen, C.: Differences in norepinephrine activation and diltiazem inhibition of Ca^{2+} channels in isolated rabbit aorta and mesenteric resistance vessels. *Circ. Res.* 56, 822 (1985)
18. Chou, S.-Y., Porush, J.G., Slater, P.A., Flamenbaum, C.D., Shafi, T., Fein, P.A.: Effects of acetazolamine on proximal tubule Cl, Na, and HCO_3 transport in normal and acidotic dogs during distal blockade. *J. Clin. Invest.* 60, 162 (1977)
19. Cohen, A.J., Fray, I.C.S.: Calcium ion dependence of myogenic renal plasma flow autoregulation: Evidence from the isolated perfused rat kidney. *J. Physiol.* 330, 449 (1982)
20. Daugherty, T.M., Ueki, I.F., Nicholas, D.P., Brenner, B.M.: Renal response to chronic intravenous salt loading in the rat. *J. Clin. Invest.* 52, 21 (1973)
21. Davidman, M., Alexander, E., Lalone, R., Levinsky, N.: Nephron function during volume expansion in the rat. *Am. J. Physiol.* 223, 188 (1972)
22. Deen, W.M., Robertson, C.R., Brenner, B.M.: A model of glomerular ultrafiltration in the rat. *Am. J. Physiol.* 223 (5), 1178 (1972)
23. Deen, W.M., Troy, J.L., Robertson, C.R., Brenner, B.M.: Dynamics of glomerular ultrafiltration in the rat, IV. Determination of the ultrafiltration coefficient. *J. Clin. Invest.* 52, 1500 (1973)
24. Dev., B., Drescher, C., and Schnermann, J.: Resetting of tubuloglomerular feedback sensitivity by dietary salt intake. *Pflügers Arch.* 346, 263 (1974)

25. Dibona, G.F., and Sawin, L.L.: Renal tubular site of action of felodipine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 228, 420 (1984)
26. Edwards, R.M.: Segmental effects of norepinephrine and angiotensin II on isolated renal microvessels. *Am. J. Physiol.* 224, F526 (1983)
27. Eide, I., Loyning, E., Kiil, F.: Evidence for hemodynamic autoregulation of renin release. *Circ. Res.* 32, 237 (1973)
28. Fojas, J.E., Schmid, H.E.: Renin release, renal autoregulation, and sodium excretion in the dog. *Am. J. Physiol.* 219, 464 (1970)
29. Forster, R.P., Maes, J.P.: Effect of experimental neurogenic hypertension on renal blood flow and glomerular filtration rates in intact denervated kidneys of unanesthetized rabbits with adrenal glands demedullated. *Am. J. Physiol.* 150, 534 (1947)
30. Gertz, K.H., Mangos, J.A., Braun, G., Pagel, H.D.: Pressure in the glomerular capillaries of the rat kidney and its relation to arterial blood pressure. *Pflügers Arch.* 288, 369 (1966)
31. Gillies, A., Morgan, T.: Activity of renin in the juxtaglomerular apparatus. *Kidney Int.* 22, Suppl. 12, S67 (1982)
32. Gillies, A., Morgan, T.: Renin content of individual juxtaglomerular apparatus and the effect of diet, changes in nephron flow rate and in vitro acidification on the renin content. *Pflügers Arch.* 375, 105 (1978)
33. Gilmore, J.P., Cormish, K.G., Rogers, S.D., Joyner, W.L.: Direct evidence for myogenic autoregulation of the renal microcirculation in the hamster. *Circ. Res.* 47, 226 (1980)
34. Gomez, D.M.: Evaluation of renal resistances, with special reference to changes in essential hypertension. *J. Clin. Invest.* 39, 1143 (1951)
35. Goormaghtigh, N.: Les segments neuromyoarteriels, juxtaglomerulaires du rein. *Arch. Biol.* 43, 575 (1932)
36. Gutmann, F.D., Tagawa, H., Haber, E., Barger, A.C.: Renal arterial pressure, renin secretion, and blood pressure control in trained dog. *Am. J. Physiol.* 224, 66 (1973)
37. Gutmann, I., Bergmeyer, H.U.: Inulin. In: "Methoden der enzymatischen Analyse". Band II, W. Gruyter Verlag (Berlin), 1194 (1974)

38. Häberle, D.A., Davis, J.M.: Resetting of tubuloglomerular feedback: evidence for a humoral factor in tubular fluid. *Am. J. Physiol.* 246, F495 (1984)
39. Häberle, D.A., Davis, J.M.: Tubuloglomerular feedback mechanisms: interrelationships between tubular flow and glomerular filtration rate. In: *Advances in renal physiology*, edited by C.J. Lote, Croom Helm in England, 114 (1986)
40. Ichikawa, I., Miele, J.F., Brenner, M.: Reversal of renal cortical actions of angiotensin II by verapamil and manganese. *Kidney Int.* 16, 137 (1979)
41. Johansson, B., Somlo, A.P.: Electrophysiology and excitation-contraction coupling. In: *"Handbook of Physiology"*, section 2: The cardiovascular system, Vol. 3, Vascular smooth muscle, 301 (1980)
42. Johnson, P.C.: The microcirculation and local and humoral control of the circulation. In: *"Cardiovascular Physiology"*, edited by Guyton, A.C. and Jones, C.E., Baltimore, Univ. Park, 163 (1974)
43. Johnson, P.C.: The myogenic response. In: *"Handbook of Physiology"*, section 2: The cardiovascular system, Vol. 3, Vascular smooth muscle, 409 (1980)
44. Kaufmann, J.S., Hamburger, R.J., Flamenbaum, W.: Tubuloglomerular feedback: effect of dietary NaCl intake. *Am. J. Physiol.* 231, 1744 (1976)
45. Källskog, Ö., Lindbom, L.O., Ulfendahl, R., Wolgast, M.: Kinetics of the glomerular ultrafiltration in the rat kidney. An experimental study. *Acta Physiol. scand.* 95, 293 (1975)
46. Källskog, Ö., Lindbom, L.O., Ulfendahl, H.R., Wolgast, M.: The pressure-flow relationship of different nephron populations in the rat. *Acta Physiol. Scand.* 94, 289 (1975)
47. Källskog, Ö., Lindbom, O., Ulfendahl, H.R., Wolgast, M.: Hydrostatic pressures within the vascular structures of the rat kidney. *Pflügers Arch.* 363, 205 (1976)
48. Källskog, Ö., and Wolgast, M.: Validity of the stopflow method for estimating glomerular capillary pressure. *Acta Physiol. Scand.*, 117, 145 (1983)
49. Kiil, F., Kjekshus, J., Löyning, E.: Role of autoregulation in maintaining glomerular filtration rate at large urine flow. *Acta Physiol. Scand.*, 76, 24 (1969)
50. Knox, F.G., Navar, L.G., Ott, C.E.: Role of peritubule Starling forces in proximal reabsorption following albumin infusion. *Am. J. Physiol.* 223, 741 (1972)

51. Knox, F.G., Ott, C., Cuche, J.-L., Grasser, J., Haas, J.: Autoregulation of single nephron filtration rate in the presence and absence of flow to the macula densa. *Circ. Res.* 34, 836 (1974)

52. Knox, F.G., Grasser, J.: Altered distal sodium reabsorption in volume expansion. *Mayo Clin. Proc.* 49, 775 (1974)

53. Liebau, G., Levine, D.Z., Thureau, K.: Micropuncture studies on the dog kidney. I. The response of the proximal tubule to changes in systemic blood pressure within and below the autoregulatory range. *Pflügers Arch.* 304, 57 (1968)

54. Loutzenhiser, R., Epstein, M.: Activation mechanisms of human renal artery: effects of KCl, norepinephrine and nitrendipine upon tension development and ^{45}Ca influx. *Europ. J. Pharmacol.* 106, 47 (1984)

55. Loutzenhiser, R., Epstein, M., Horton, C., Sonke, P.: Reversal by the calcium antagonist nisoldipine of norepinephrine induced reduction of GFR: evidence for preferential antagonism of preglomerular vasoconstriction. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 232, 382 (1985)

56. Loutzenhiser, R., Epstein, M.: Effects of calcium antagonists on renal hemodynamics. *Am. J. Physiol.* 249, F619 (1985)

57. Maddox, D.A., Troy, J.L., Brenner, B.M.: Autoregulation of filtration rate in the absence of macula densa-glomerulus feedback. *Am. J. Physiol.* 227, 123 (1974)

58. MacLaughlin, M., De Mella Aires, M., Malnic, G.: Verapamil effect on renal function of normotensive and hypertensive rats. *Renal Physiol.* 8, 112 (1985)

59. Marre, M., Misumi, S., Raemsch, K.-D., Corvol, P., Menard, J.: Diuretic and natriuretic effects of nitrendipine on isolated perfused rat kidneys. *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 223, 263 (1982)

60. Medes, G., Herrick, J.F.: Blood flow to the kidney and creatinine clearance. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 31, 116 (1933)

61. Medes, G., Bellis, C.J.: The effect of altering renal blood pressure on glomerular filtration. *Am. J. Physiol.* 107, 227 (1934)

62. Moore, L.C., Schnermann, J., Yarimizu, S.: Feedback mediation of SNGFR autoregulation in hydropenic and DOCA- and salt-loaded rats. *Am. J. Physiol.* 237, F63 (1979)

63. Moore, L.C., Yarimizu, S., Schubert, G., Weber, P.C., Schnermann, J.: Dynamics of tubuloglomerular feedback adaptation to acute and chronic changes in body fluid volume. *Pflügers Arch.* 387, 39 (1980)
64. Moore, L.C.: Tubuloglomerular feedback and SNGFR autoregulation in the rat. *Am. J. Physiol.* 247, F267 (1984)
65. Moore, L.C., Mason, J.: Tubuloglomerular feedback control of distal fluid delivery: effect of extracellular volume. *Am. J. Physiol.* 250, F1024 (1986)
66. Müller-Suur, R., Gutsche, H.-U., Schurek, H.J.: Acute and reversible inhibition of tubuloglomerular feedback mediated afferent vasoconstriction by the calcium-antagonist verapamil. In: "Current Problems in Clinical Biochemistry. Renal Metabolism in Relation to Renal Function", edited by Schmidt, U., Dubach, U.C., Huber, Bern, Stuttgart, Vienna, 6, 291 (1977)
67. Müller-Suur, R., Gutsche, H.-U., Samwer, K.F., Oelkers, W., Hierholzer, K.: Tubuloglomerular feedback in rat kidneys of different renin contents. *Pflügers Arch.* 359, 33 (1975)
68. Myers, B.D., Deen, W.M., Brenner, B.M.: Effects of norepinephrine and angiotensin II on the determinants of glomerular ultrafiltration and proximal tubule fluid resorption in the rat. *Circ. Res.* 37, 101 (1975)
69. Navar, L.G., Baer, P.G.: Renal autoregulatory and glomerular filtration responses to graduated ureteral obstruction. *Nephron* 7, 307 (1970)
70. Navar, L.G., Burke, T.J., Robinson, R.R., Clapp, J.R.: Distal tubular feedback in the autoregulation of single nephron glomerular filtration rate. *J. Clin. Invest.* 53, 516 (1974)
71. Navar, L.G., Bell, P.D., Burk, T.J.: Autoregulatory responses of superficial nephrons and their association with sodium excretion during arterial pressure alterations in the dog. *Circ. Res.* 41, 487 (1977)
72. Navar, L.G.: Renal autoregulation: perspectives from whole kidney and single nephron studies. *Am. J. Physiol.* 234, F357 (1978)
73. Navar, L.G.: Glomerular and renal hemodynamics during converting enzyme inhibition (SQ 20881) in the dog. *Hyperten.* 1, 371 (1979)
74. Navar, L.G., Tirakulsomchock, D., Bell, P.D.: Influence of converting enzyme inhibitor on renal hemodynamics and glomerular dynamics in sodium-restricted dogs. *Hyperten.* 4, 58 (1982)

75. Navar, L.G., Rosival, L.: Contribution of the renin-angiotensin system to the control of intrarenal hemodynamics. *Kidney Int.* 25, 857 (1984)

76. Ono, H., Kokubun, H., Hashimoto, K.: Abolition by calcium antagonists of the autoregulation of renal blood flow. *Nauyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 255, 207 (1974)

77. Peter, K.: Über die Nierenkanälchen des Menschen und eigener Säugetiere. *Anat. Anz.* 30, Suppl., 114 (1907)

78. Persson, A.E.G., Müller-Suur, R., Selen, G.: Capillary oncotic pressure as a modifier for tubuloglomerular feedback. *Am. J. Physiol.* 236, F97 (1979)

79. Persson, A.E.G., Boberg, U., Hane, B., Müller-Suur, R., Norlen, B.-J., Selen, G.: Interstitial pressure as a modulation of tubuloglomerular feedback control. *Kidney Int.* 22, Suppl. 12, S122 (1982)

80. Ploth, D.W., Schnermann, J., Dahlheim, H., Hermle, M., Schmidmeier, E.: Autoregulation and tubuloglomerular feedback in normotensive and hypertensive rats. *Kidney Int.* 12, 253 (1977)

81. Ploth, D.W., Rudolph, J., Thomas, C., Navar, G.: Renal and tubuloglomerular feedback responses to plasma expansion in the rat. *Am. J. Physiol.* 235, F156 (1978)

82. Ploth, D.W., Roy, R.N.: Renin-angiotensin influences on tubuloglomerular feedback activity in the rat. *Kidney Int.* 22, Suppl. 12, S114 (1982)

83. Ploth, D.W., Roy, R.N.: Renal and tubuloglomerular feedback effects of (Sar¹, Ala⁸) angiotensin II in the rat. *Am. J. Physiol.* 242, F149 (1982)

84. Ploth, D.W.: Angiotensin-dependent renal mechanisms in two-kidney, one-clip renal vascular hypertension. *Am. J. Physiol.* 245, F131 (1983)

85. Ramsay, J.A., Braun, R.H.J., Croghan, P.C.: Electrometric filtration of chloride in small volumes. *J. Exp. Biol.* 32, 822 (1955)

86. Robertson, C.R., Deen, W.M., Troy, J.L., Brenner, B.M.: Dynamics of glomerular ultrafiltration in the rat. III. Hemodynamics and autoregulation. *Am. J. Physiol.* 223, 1191 (1972)

87. Schnermann, J., Wright, H.S., Davis, J.M., Stackelberg, W.v., Grill, G.: Regulation of superficial nephron filtration rate by tubulo-glomerular feedback. *Pflügers Arch.* 318, 147 (1970)

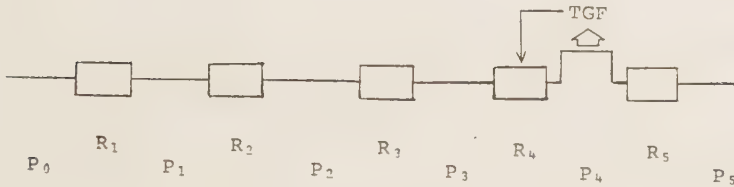
88. Schnermann, J., Hermle, M., Schmidmeier, E., Dahlheim, H.: Impaired potency for feedback regulation of glomerular filtration rate in DOCA escaped rats. *Pflügers Arch.* 358, 325 (1975)
89. Schnermann, J., Wright, H.S., Davis, J.M., Stackelberg, M.v., Grill, G.: Regulation of superficial nephron filtration rate by tubulo-glomerular feedback. *Pflügers Arch.* 318, 147 (1980)
90. Schnermann, J., Briggs, J.P., Weber, P.C.: Tubuloglomerular feedback prostaglandins, and angiotensin in the autoregulation of glomerular filtration rate. *Kidney Int.* 25, 33 (1984)
91. Schnermann, J., Schubert, G., Briggs, J.: Tubuloglomerular feedback responses with native and artificial tubular fluid. *Am. J. Physiol.* 250, F16 (1986)
92. Schmid, H.E.J.: Renal autoregulation and renin release during changes in renal perfusion pressure. *Am. J. Physiol.* 222, 1132 (1972)
93. Schor, N., Ichikawa, I., Brenner, B.M.: Glomerular adaptations to chronic dietary salt restriction on excess. *Am. J. Physiol.* 238, F428 (1980)
94. Semple, S.J.G., De Wardener, H.E.: Effect of increased renal venous pressure on circulatory "Autoregulation" of isolated dog kidneys. *Circ. Res.* 7, 643 (1959)
95. Sonnenberg, H.J.: Proximal and distal tubular function in salt-deprived and salt-loaded deoxycorticosterone acetate-escaped rats. *J. Clin. Invest.* 52, 262 (1973)
96. Steele, T.H., Challoner-Hue, L.: Renal interactions between norepinephrine and calcium antagonists. *Kidney Int.* 26, 719 (1984)
97. Stein, J.H., Osgood, R.W., Boonjarern, S., Ferris, T.F.: A comparison of the segmental analysis of sodium reabsorption during Ringer's and hyperoncotic albumin infusion in the rat. *J. Clin. Invest.* 52, 2312 (1973)
98. Steiner, R.W., Blantz, R.C.: Acute reversal by saralasin of multiple intrarenal effects of angiotensin II. *Am. J. Physiol.* 237, F386 (1979)
99. Stowe, N., Schnermann, S., Hermle, M.: Feedback regulation of nephron filtration rate during pharmacologic interference with the renin-angiotensin and adrenergic systems in rats. *Kidney Int.* 15, 473 (1979)

100. Tanner, G.A.: Effects of kidney tubule obstruction on glomerular function in rats. *Am. J. Physiol.* 237, F379 (1979)
101. Tanner, G.A.: Nephron obstruction and tubuloglomerular feedback. *Kidney Int.* 22, Suppl. 12, S213 (1982)
102. Thomsen, K., Schou, M., Steiness, I., Hanse, H.E.: Lithium as an indicator of proximal sodium reabsorption. *Pflügers Arch.* 308, 180 (1969)
103. Thomsen, K., Holstein-Rathlou, N.-H., Leyssac, P.P.: Comparison of three measures of proximal tubular reabsorption: Lithium clearance occlusion time, and micropuncture. *Am. J. Physiol.* 247, F348 (1981)
104. Thomson, K., Leyssac, P.P.: Acute effects of various diuretics on lithium clearance studies in rats on medium and low sodium diet. *Renal Physiol., Basel* 9, 1 (1986)
105. Thureau, K., Kramer, K.: Weitere Untersuchungen zur myogenen Natur der Autoregulation des Nierenkreislaufes. *Pflügers Arch.* 269, 77 (1959)
106. Thureau, K.: Renal hemodynamics. *Am. J. Med.* 36, 698 (1964)
107. Thureau, K.W.C., Dahlheim, H., Grüner, A., Mason, J., Greger, P.: Activation of renin in the single juxtaglomerular apparatus by sodium chloride in the tubular fluid at the macula densa. *Circ. Res., Suppl.* 2, 182 (1972)
108. Thureau, K.: Modification of angiotensin mediated tubuloglomerular feedback by extracellular volume. *Kidney Int.* 8, Suppl. ..., S202 (1975)
109. Thureau, K., Grüner, A., Mason, J., Dahlheim, H.: Tubular signal for the renin activity in the juxtaglomerular apparatus. *Kidney Int.* 22, Suppl. 12, S55 (1982)
110. Van Breemen, C., Hwang, O., Meisheri, K.: The mechanism of inhibitory action of diltiazem on vascular smooth muscle. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 218, 459 (1981)
111. Wallia, R., Greenberg, A., Puschett, S.B.: Renal hemodynamic and tubular transport effects of nitrendipine. *J. Lab. Clin. Med.* 105, 498 (1985)
112. Werner, J.: *Medizinische Statistik.* Urban & Schwarzenberg Verlag (1984)
113. Williams, R.H., Thomas, C., Bell, D., Navar, L.G.: Autoregulation of nephron filtration rate in the dog assessed by indicator dilution technique. *Am. J. Physiol.* 233, F282 (1977)

114. Wolgast, M., Larson, M., Nygren, K.: Functional characteristics of the renal interstitium. *Am. J. Physiol.* 241, F105 (1981)
115. Wright, F.S., Briggs, J.P.: Feedback control of glomerular blood flow, pressure, and filtration rate. *Physiol. Rev.* 59, No. 4, 958 (1979)
116. Wunderlich, P.F., Hermle, M., Brunner, F.: Beeinflussung des tubuloglomerulären Feedbacks mit Urin nach unterschiedlicher Kochsalzbelastung. (Abstrakt) *Nieren-Hochdruckkr.* 11, 183 (1982)
117. Zimmermann, K.W.: Über den Bau des Glomerulus der Säugerniere. Weitere Mitteilungen, *Z. Mikrosk. Anat. Forsch.* 32, 176 (1933)

Anhang

1. Berechnung des glomerulären Kapillardrucks.



P_0 = arterieller Blutdruck

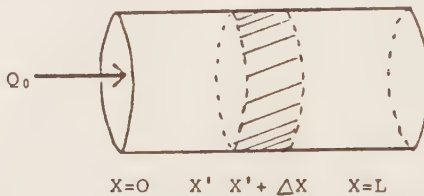
P_4 = glomerulärer Kapillardruck

P_5 = peritubulärer Kapillardruck

Der glomeruläre Kapillardruck (P_4) wird von den vor und nach dem Glomerulus angeordneten hintereinander geschalteten Strömungswiderständen ($R_1 \sim R_5$) bestimmt. R_4 wird durch den tubuloglomerulären Feedbackmechanismus beeinflusst und zwar so, daß er bei einem Anstieg der glomerulären Filtrationsrate R_4 vergrößert wird. Außerdem ist jedes Gefäßsegment (Strömungswiderstand) befähigt auf Veränderung des transmuralen hydrostatischen Drucks autonom mit einer Veränderung des Gefäßdurchmessers zu reagieren (siehe Abb. 1 und Gleichung (1))

2. Berechnung der glomerulären Filtrationsrate nach Deen, Robertson und Brenner (22).

Man kann den Filtrationsprozeß im Glomerulus auf eine Kapillare der Länge L reduzieren, in der ein Teil des glomerulären Plasmaflusses Q durch den hydrostatischen Druck P_{uf} ultrafiltriert wird. Auf Grund des Massenerhaltungssatzes ergibt sich für ein Kapillarsegment $X + \Delta X$ die Gleichung (2).



$$\frac{dQ}{dX} = - \frac{S \cdot k}{L} P_{UF} \quad Q(0) = Q_0 \quad (2)$$

S = gesamte Fläche der Kapillare

k = Permeabilität der Kapillarenwand

Q_0 = Einflußrate des Plasmas in die Kapillare

Da das Eiweiß im Plasma in glomerulären Kapillaren im wesentlichen nicht filtriert wird, gilt:

$$C = \frac{m}{Q} \quad \frac{dQ}{dX} = - \frac{m}{C^2} \frac{dC}{dX} \quad (3)$$

C = Eiweißkonzentration im Plasma

m = Massenflußrate des Eiweißes in der Kapillare

Die Eiweißkonzentration nach der Kapillarstrecke X wird auf die Eiweißkonzentration zu Beginn der Kapillare $X = 0$ (C_{VA}), die Kapillarstrecke X auf die Gesamtlänge der Kapillare L bezogen.

$$C^* = \frac{C}{C_{VA}} \quad X^* = \frac{X}{L}$$

Aus Gleichung (2) und (3) folgt dann

$$\frac{dC^*}{dX^*} = \frac{Ks\Delta P}{Q} C^{*2} \frac{P}{\Delta P}, \quad C^*(0) = 1 \quad (4)$$

wobei

$$\Delta P = P_{GC} - P_T$$

Nach der Formel von Landis und Pappenheimer ergibt sich

$$P_{UF} = \Delta P - (1,63 C + 0,294 C^2) \quad (5)$$

Gleichung (4) kann nun folgendermaßen geschrieben werden:

$$\frac{dC^*}{dX^*} = FC^{*2} (1 - A_1 C^* - A_2 C^{*2}) \quad (6)$$

wobei

$$F = \frac{Ks\Delta P}{Q}, \quad A_1 = \frac{1,63 C_{AA}}{\Delta P}, \quad A_2 = \frac{0,294 C_{AA}^2}{\Delta P}$$

Mit typischen Werten, die Deen, Robertson und Brenner (22) ermittelten

$$Ks = Kf = 0,04 \text{ nl/sec, mmHg}$$

$$C_{AA} = 5,8 \text{ g\%}$$

$$P_T = \text{peritubulärer Kapillardruck (Pcap) + 2 mmHg}$$

2.) Ausschaltung des tubuloglomerulären Feedbackmechanismus.

Der Widerstand im Segment R_4 nimmt ab. Ohne präglomeruläre Autoregulation ($R_1 - R_2$) steigt der glomeruläre Kapillardruck nicht wesentlich an.

	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	
P_0	P_1	P_2	P_3	P_4	P_5	
	5,5	1,8	1,8	1,8	7,0	
120	87	76	64	55	11,1	

Da nun der arterielle Blutdruck längs der präglomerulären Segmente ($P_1 - P_4$) durch die Abnahme des Widerstandes des vas afferens (R_4) und die damit verbundene Zunahme der Durchblutung abfällt und so auch der transmurale Druckunterschied abnimmt, reagieren die vor dem Glomerulus liegenden Widerstandsgefäße mit einer Dilatation, die damit erst den glomerulären Kapillardruck wesentlich erhöht.

	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	
P_0	P_1	P_2	P_3	P_4	P_5	
	4,9	1,6	1,6	1,6	8,0	
120	90	80	70	60	11,9	

$$RBF = 6,0 \text{ ml/min} \quad GFR = 1,13 \text{ ml/min}$$

$$Q = 100,0 \text{ nl/min} \quad SNGFR = 37,56 \text{ nl/min}$$

3.) Maximale Stimulation des tubuloglomerulären Feedbackmechanismus.

Nimmt dagegen der Widerstand des Segmentes R_4 zu, so daß der arterielle Blutdruck in den präglomerulären Segmenten ansteigt, dann fällt der glomeruläre Kapillardruck ohne prä-

glomeruläre Autoregulation nur wenig ab.

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
P ₀	P ₁	P ₂	P ₃	P ₄	P ₅
	5,5	1,8	1,8	5,4	7,2
120	93	84	74	47	9,6

Mit präglomerulärer Autoregulation

	6,0	2,0	2,0	6,1	6,8*
120	90	80	70	43	8,7

RBF = 5,03 ml/min GFR = 0,56 ml/min

Q = 83,8 nl/min SNGFR = 18,8 nl/min

Erst durch die myogene Antwort kann der glomeruläre Kapillardruck entsprechend gesenkt werden.

* : eine Erniedrigung des glomerulären Kapillardrucks verursacht eine Reninfreisetzung (durch Barorezeptor (en) im Glomerulus ?), wodurch der Widerstand des Segments R₅ erhöht wird und so ein Zusammenbruch des glomerulären Kapillardrucks vermieden werden kann.

B) Blutdruckschwankungen

1.) Bei ausgeschaltetem tubuloglomerulären Feedback mechanismus.

R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	
P_0	P_1	P_2	P_3	P_4	P_5
6,7	6,7	6,7	6,7	8,0	
230	188	147	105	64	14,0
RBF = 6,23 ml/min GFR = 1,21 ml/min					
Q = 103,8 nl/min SNGFR = 40,47 nl/min					
6,7	6,7	6,7	3,3	8,0	
200	160	120	80	60	11,9
6,7	6,7	1,7	1,7	8,0	
160	120	80	70	60	11,9
4,9	1,6	1,6	1,6	8,0	
120	90	80	70	60	11,9
1,7	1,7	1,7	1,7	8,0	
100	90	80	70	60	11,9
RBF = 5,5 ml/min GFR = 0,80 ml/min					
Q = 78,5 nl/min SNGFR = 22,0 nl/min					
1,2	1,2	1,2	1,2	8,0*	
70	64	59	53	47,4	9,7
RBF = 4,71 ml/min GFR = 0,66 ml/min					
Q = 78,5 nl/min SNGFR = 22,0 nl/min					

Bei Blutdrucksteigerung erhöhen sich die Gefäßwiderstände in den Segmenten R_1 - R_3 bzw. R_4 der Reihe nach so, daß der

glomeruläre Kapillardruck bis zu Blutdruckwerten von 200 mmHg fast unverändert bleibt. Umgekehrt erweitern sich bei Blutdrucksenkung die präglomerulären Segmente maximal. Trotzdem fällt der glomeruläre Kapillardruck von ca. 100 mmHg ab, da diese Segmente (wegen der Ausschaltung des tubuloglomerulären Feedbackmechanismus) bereits bei normalem Blutdruck dilatiert waren.

* : Widerstandserhöhung durch regionale Reninfreisetzung.

2.) Bei maximal stimuliertem tubuloglomerulären Feedbackmechanismus.

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	
P ₀	P ₁	P ₂	P ₃	P ₄	P ₅
6,7	6,7	6,7	6,7	7,0	
180	146	113	79	45,3	10,1
RBF = 5,03 ml/min GFR = 0,60 ml/min					
Q = 83,8 nl/min SNGFR = 19,9 nl/min					
6,7	6,7	4,8	6,1	6,8*	
160	128	95	70	43	8,7
6,0	2,0	2,0	6,1	6,8*	
120	90	80	70	43	8,7
1,2	1,2	1,2	4,0	6,8*	
80	74	68	62	43	8,7
RBF = 5,03 ml/min GFR = 0,56 ml/min					
Q = 83,8 nl/min SNGFR = 18,8 nl/min					
1,2	1,2	1,2	4,0	8,0*	
70	65	61	56	40	8,1
RBF = 4,0 ml/min GFR = 0,41 ml/min					
Q = 66,7 nl/min SNGFR = 13,8 nl/min					

Da unter diesen Bedingungen die Gefäßwiderstände bei normalem Blutdruck erhöht sind, kompensiert der präglomeruläre Autoregulationsmechanismus den glomerulären Kapillardruck besser bei Blutdrucksenkungen und schlechter bei Blutdrucksteigerung.

* : Widerstandserhöhung durch regionale Reninfreisetzung.

3.) Bei freiem Fluß (normale Regulation durch den tubuloglomerulären Feedbackmechanismus.

R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	
P_0	P_1	P_2	P_3	P_4	P_5
6,7	6,7	6,7	6,7	8,0	
220	180	140	100	60	12.2
RBF = 6,0 ml/min GFR = 1,12 ml/min					
Q = 100 nl/min SNGFR = 37,3 nl/min					
6,7	6,7	6,7	6,7	7,3	
200	163	125	88	50	10,0
5,5	1,8	1,8	3,6	7,3	
120	90	80	70	50	10,0
1,2	1,2	1,2	1,8	7,3	
80	73,4	66,8	60,3	50	10,0
RBF = 5,5 ml/min GFR = 0,81 ml/min					
Q = 91,7 nl/min SNGFR = 27,0 nl/min					

	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	
P_0	P_1	P_2	P_3	P_4	P_5	
	1,2	1,2	1,2	1,2	8,0*	
70	64,6	59,3	53,9	48,0	10,2	
	RBF = 4.7 ml/min GFR = 0.67 ml/min					
	Q = 78.3 nl/min SNGFR = 22.3 nl/min					

Wenn der glomeruläre Kapillardruck von beiden Mechanismen (tubuloglomerulärer Feedback und präglomeruläre myogene Autoregulation) reguliert wird, bleibt er bei Blutdruckschwankungen von ca. 80 mmHg - 200 mmHg fast vollständig stabil.

* : Widerstandserhöhung durch regionale Reninfreisetzung.

C) Wirkung eines Ca^{++} -Antagonisten.

Wie im Text diskutiert, könnten Ca^{++} -Antagonisten (Nitrendipin) die Wirksamkeit der Autoregulation in den präglomerulären Segmenten (R_1 - R_4) abschwächen. Obwohl bei dieser Bedingung nicht abzuschätzen ist, inwieweit das Segment R_4 durch eine etwaige, vom Ca^{++} -Antagonisten verursachte direkte Hemmung des tubuloglomerulären Feedbacksystems beeinflusst wird, werden für diese Berechnungen die "Kontrollbedingungen" angenommen.

1.) Bei freiem Fluß.

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
P ₀	P ₁	P ₂	P ₃	P ₄	P ₅
	5,5	1,8	1,8	3,6	7,3
120	90	80	70	50	10,0

2.) Bei ausgeschaltetem tubuloglomerulärem Feedbackmechanismus.

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
P ₀	P ₁	P ₂	P ₃	P ₄	P ₅
	5,5	1,8	1,8	1,8	7,0
120	87	76	64	55	11,1

$$\text{RBF} = 5,5 \text{ ml/min} \quad \text{GFR} = 0,92 \text{ ml/min}$$

$$Q = 91,7 \text{ nl/min} \quad \text{SNGFR} = 30,5 \text{ nl/min}$$

3.) Bei maximal stimuliertem tubuloglomerulärem Feedbackmechanismus.

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
P ₀	P ₁	P ₂	P ₃	P ₄	P ₅
	5,5	1,8	1,8	5,4	7,2
120	93	84	74	47	9,6

$$\text{RBF} = 5,03 \text{ ml/min} \quad \text{GFR} = 0,68 \text{ ml/min}$$

$$Q = 83,8 \text{ nl/min} \quad \text{SNGFR} = 22,6 \text{ nl/min}$$

D) Bei akuter Volumenexpansion.

Die Erhöhung des interstitiellen hydrostatischen Druckes der Niere bei akuter Volumenexpansion wurde schon früher beobachtet (114). Der hydrostatische Druck der peritubulären Kapillaren steht mit dem interstitiellen hydrostatischen und onkotischen Druck und dem intratubulären Druck im Gleichgewicht. Ebenso besteht zwischen dem glomerulären Kapillardruck und den Drucken im "star vessel" (vas efferens) und in den peritubulären Kapillaren eine lineare Beziehung (Andreucci et al., Kidney Int. 9; 475, 1976). Falls eine isoonkotische akute Volumenexpansion (wie im Diskussionsteil diskutiert wurde) ohne wesentliche Änderung des arteriellen bzw. interstitiellen Druckes erfolgt, könnten folgende Überlegungen formuliert werden.

Die Widerstände in den präglomerulären Segmenten sollten bei akut verursachter Volumenexpansion drastisch abnehmen, wenn in Folge eines erhöhten interstitiellen Druckes der transmurale Druckunterschied abnimmt. Dies gilt um ~~so~~ mehr wegen gleichzeitiger möglicher Veränderungen der endokrinen Bedingungen (Hemmung von Vasopressin, Freisetzung von ANF), die ebenfalls eine Vasodilatation begünstigen.

1.) Bei freiem Fluß.

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	
P ₀	P ₁	P ₂	P ₃	P ₄	P ₅	
	1,5	1,5	1,5	3, pr.	6,0	
120	108	97	85	62	15,0	
						RBF = 7,77 ml/min GFR = 1,26 ml/min
						Q = 125,5 nl/min SNGFR = 42,0 nl/min

2.) Bei ausgeschaltetem tubuloglomerulärem Feedbackmechanismus.

	1,2	1,2	1,2	1,2	6,3	
120	109	98	87	75	18,3	
						RBF = 9,1 ml/min GFR = 1,77 ml/min
						Q = 151,7 nl/min SNGFR = 58,9 nl/min

3.) Bei maximal stimuliertem tubuloglomerulärem Feedbackmechanismus.

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	
P ₀	P ₁	P ₂	P ₃	P ₄	P ₅	
	1,5	1,5	1,5	4,5	5,5	
120	109	98	87	55	14,0	
						RBF = 7,3 ml/min GFR = 0,97 ml/min
						Q = 121,7 nl/min SNGFR = 32,5 nl/min

Herrn Dr. D. A. Häberle möchte ich für die Überlassung des
Themas dieser Arbeit und für vielfältige Hilfe bei der
Durchführung danken.

Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. K. Thureau möchte ich für die Über-
lassung des Themas dieser Arbeit und die Arbeitsmöglichkeit
in seinem Institut danken.

Herrn Dr. J. M. Davis möchte ich für die Unterstützung bei
technischen Problemen und für die gute Zusammenarbeit danken.

Frau E. Schmitt und Fräulein G. Kneitingen danke ich für die
med.-techn. Unterstützung.

Frau Hausendorf möchte ich für ihre Freundlichkeit, die
vorliegende Arbeit zu schreiben, danken.

Besonders möchte ich dem Deutschen Akademischen Austauschdienst
(DAAD) für die finanzielle Unterstützung während meines
Aufenthaltes in Deutschland und für seine gute Beratung
danken.

Lebenslauf

Am 28. Feb. 1956 wurde ich als erster Sohn des Hauptschule-Lehrers Makoto Kawata und seiner Ehefrau Mitsuyo in Fukushima, Japan, geboren.

Von 1971 bis 1974 besuchte ich das Gymnasium in Fukushima.

Im März 1977 legte ich an der Hokkaido Universität, Sapporo, die Aufnahmeprüfung ab. Im Sommersemester 1977 wurde ich für das Fach Human-Medizin immatrikuliert. Nach dem Abschluß des sechsjährigen Studiums legte ich im Juni 1980 das Ärztliche Staatsexamen ab.

Unmittelbar danach war ich vier Jahre als Assistenz-arzt im Institut für Nierenkrankheit der Tokyo Women's Medical College tätig.

Seit Juni 1984 bin ich Stipendiat vom DAAD.

Im 1. Oktober 1984 begann ich mit der Doktorarbeit im Physiologischen Institut der Universität München bei Herrn Dr. D. Häberle.

Ich bin verheiratet und habe einen Sohn.

